

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему: Оценка резистентности к аспирину
у пациентов с ишемической болезнью сердца

Выполнила студентка 15.С07-м группы

Лукьянец Ксения Юрьевна

Научный руководитель:

к.м.н., доцент

Пчелин Иван Юрьевич

Санкт-Петербург

2021 год

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДФ – аденозиндифосфат

АИК – аппарат искусственного кровообращения

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФК – активные формы кислорода

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИК – искусственное кровообращение

ИМТ – индекс массы тела

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИФА – иммуноферментный анализ

КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка

КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОБ – окружность бёдер

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОТ – окружность талии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦОГ – циклооксигеназа

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

HbA1c – гликированный гемоглобин

LTA – light transmission aggregometry, оптическая агрегометрия

MPV – mean platelet volume, средний объём тромбоцита

PCT – platelet crit, тромбокрит

PLT – platelets, количество тромбоцитов

PDW – platelet distribution width, ширина распределения тромбоцитов по объёму

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	2
ОГЛАВЛЕНИЕ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1. Фармакодинамика и фармакокинетика ацетилсалициловой кислоты	9
1.2. Проблема определения резистентности к аспирину	10
1.3. Факторы, повышающие риск невосприимчивости к аспирину	12
1.4. Методы исследования тромбоксан-зависимой функции тромбоцитов .	17
1.4.1. Методы исследования эффективности антиагрегантного действия аспирина <i>in vitro</i>	18
1.4.2. Методы, основанные на измерении уровня тромбоксана A2 и его метаболитов	22
1.5. Факторы риска и клиническое значение невосприимчивости к аспирину при ишемической болезни сердца.....	25
1.6. Роль коморбидности в формировании устойчивости к аспирину.....	28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	32
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	37
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	61
ВЫВОДЫ.....	62
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	64
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	81

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, в 2019 году ведущей причиной смертности является ишемическая болезнь сердца, на долю которой пришлось 16% смертей во всём мире. Начиная с 2000 года, именно ишемическая болезнь сердца лидирует по интенсивности роста смертности, за 19 лет количество смертей возросло более чем на два миллиона до 8,9 миллионов в 2019 году [1].

По данным Росстата за 2019 год, ведущей причиной смертности в Российской Федерации является смерть от болезней системы кровообращения (841 207 человек, 46,78% от общего числа умерших), из них от ишемической болезни сердца скончались 442328 человек (24,6 % от общего числа умерших) [2]. Несмотря на тенденцию к снижению смертности на территории России от болезней системы кровообращения (см. таблицу 1), они всё ещё являются ведущей причиной смертности, при этом острые формы ишемической болезни сердца, как правило, связаны с развитием тромбоза коронарных артерий, в связи с чем эффективность антитромботической терапии является одной из ключевых проблем в терапевтической и кардиологической практике.

Таблица 1. Динамика смертности от болезней системы кровообращения с 2015 по 2019 гг. по данным Росстата

	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год
Число умерших от болезней системы кровообращения	930102	904055	862895	856127	841207
Всего умерших за год	1908541	1891015	1826125	1828910	1798307
Доля умерших от болезней системы кровообращения	48,73%	47,83%	47,25%	46,81%	46,78%

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) является одним из наиболее используемых в мире антитромботических препаратов. Положительные эффекты применения аспирина в низких дозах в качестве вторичной профилактики атеротромботических событий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с хронической ишемической болезнью сердца, подтверждены более чем в 200 исследованиях, включающих более 200 тысяч пациентов [3, 4].

За последнее десятилетие стало появляться всё больше сведений об использовании ацетилсалициловой кислоты в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и у пациентов с сахарным диабетом, но данные о клинической эффективности весьма противоречивы из-за риска кровотечений, который нередко перевешивает пользу [3, 5].

Несмотря на длительные исследования эффективности ацетилсалициловой кислоты и её широкое использование, у части пациентов, получающих терапию аспирином, всё же развиваются атеротромботические события. В процессе изучения данного явления появилось понятие «резистентность к аспирину», которое в научной литературе, как правило, характеризуется как неспособность аспирина ингибировать активацию и агрегацию тромбоцитов из-за недостаточного снижения продукции тромбоксана A₂, однако общепринятого определения у данного понятия ещё нет [6].

По данным различных исследований, частота выявления резистентности к аспирину варьирует от 4 до 60% [6-9]. Такой разброс связан с неоднородностью клинических групп, внедрением в клиническую практику разнообразных лабораторных тестов для оценки функции тромбоцитов, в том числе предназначенных для использования у постели больного, данные которых плохо согласуются друг с другом, а также отсутствием стандартизированных критериев диагностики [6, 10-12].

Одним из методов, используемых для оценки тромбоксан-зависимой функции тромбоцитов, является определение в моче концентрации 11-дегидротромбосана В2, термодинамически стабильного и биологически инертного метаболита тромбосана А2, способствующего агрегации тромбоцитов. Высокий уровень 11-дегидротромбосана В2 в моче на фоне терапии препаратами ацетилсалициловой кислоты свидетельствует о недостаточном ингибировании синтеза тромбосана А2 тромбоцитами и о повышенном риске таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как инфаркт миокарда и ОНМК по ишемическому типу [6-9].

Таким образом, проблема эффективности терапии аспирином у пациентов различных клинических групп, в особенности у пациентов с ишемической болезнью сердца, является актуальной.

Цель исследования: изучить взаимосвязь концентрации 11-дегидротромбосана В2 в моче с клинико-лабораторными показателями у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, получающих терапию аспирином.

Задачи исследования:

1. Оценить распространённость резистентности к аспирину с помощью определения уровня 11-дегидротромбосана В2 в моче у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, получающих терапию аспирином.
2. Изучить половые различия концентрации 11-дегидротромбосана В2 в моче у пациентов с ишемической болезнью сердца.
3. Оценить взаимосвязь между уровнем исследуемого маркера в моче и основными показателями углеводного и липидного обмена в подгруппе пациентов с наличием ожирения и без него.
4. Сравнить частоту выявления отдельных нозологий у пациентов из подгрупп с наиболее высокими и наиболее низкими концентрациями 11-дегидротромбосана В2 в моче.

5. Оценить взаимосвязь между уровнем 11-дегидротромбоксана В2 в моче и клинико-лабораторными показателями у пациентов из подгрупп с наиболее высокими и наиболее низкими концентрациями данного вещества в моче.
6. Определить клинико-лабораторные показатели, взаимосвязанные с концентрацией 11-дегидротромбоксана В2 в моче в подгруппах пациентов с различными градациями массы тела.

Практическое значение работы:

В рамках одномоментного (поперечного) исследования проведён анализ данных обследования пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в кардиологическом отделении одного из стационаров Санкт-Петербурга. Произведена оценка распространённости резистентности к аспирину методом определения концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче. Осуществлён поиск ассоциированных с ней клинико-лабораторных показателей для углубления понимания проблемы неэффективности терапии аспирином.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Фармакодинамика и фармакокинетика ацетилсалициловой кислоты

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) представляет собой салициловый эфир уксусной кислоты и является продуктом ацетилирования салициловой кислоты ангидридом уксусной кислоты [13].

Аспирин снижает образование циклических простаноидов, в частности тромбоксана А₂, из арахидоновой кислоты за счёт ацетилирования остатка серина-529 ЦОГ-1, вызывая тем самым необратимое ингибирование фермента, при этом выработка тромбоксана А₂ тромбоцитами блокируется на весь период жизни этих форменных элементов (8-10 дней) [14-16].

Ацетилсалициловая кислота – слабокислое вещество, которое в липофильном состоянии пассивно диффундирует через слизистую оболочку желудка и проксимального отдела тонкой кишки [6, 10]. Абсорбция аспирина при пероральном приёме в форме таблеток, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, достигает 80-100%, тогда как при приёме таблеток с кишечнорастворимой оболочкой абсорбция значительно уменьшается, что приводит к снижению биодоступности на 40-50% [13]. Максимальная концентрация аспирина в плазме достигается спустя 30-40 минут после приёма растворимой формы и через 3-4 часа после приёма таблеток с кишечнорастворимой оболочкой. При абсорбции происходит частичный гидролиз ацетилсалициловой кислоты до салициловой кислоты, которая не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов [6, 7, 10, 17].

Примерно 1/7 часть всех циркулирующих тромбоцитов обновляется каждые 24 часа, поэтому до 30% тромбоцитов могут синтезировать тромбоксан А₂, уровень которого достаточен для полного агрегационного ответа, если с последнего приёма аспирина прошло 48 часов [13].

1.2. Проблема определения резистентности к аспирину

Термин «резистентность к аспирину» в научной литературе не имеет общепринятого определения, в одних случаях под резистентностью подразумевают лабораторную устойчивость к терапии аспирином, а в других – клиническую [10].

Под лабораторной резистентностью понимают неспособность аспирина ингибировать тромбоксан-зависимые функции тромбоцитов, оцениваемые в каком-либо из лабораторных тестов; с фармакодинамической точки зрения резистентность к аспирину рассматривается как отсутствие ожидаемого ингибирования ЦОГ-1 тромбоцитов и, соответственно, снижения выработки тромбоксана A2 [6, 10].

A. Weber et al. предложили классификацию лабораторной резистентности, в которой выделили фармакодинамическую резистентность (аспирин ни *in vitro*, ни при пероральном приёме полностью не подавляет агрегацию тромбоцитов и образование тромбоксана A2), фармакокинетическую резистентность (аспирин *in vitro* полностью подавляет выработку тромбоксана A2 тромбоцитами и их агрегацию, при этом пероральный приём аспирина полностью образование тромбоксана A2 не подавляет) и псевдорезистентность (наблюдается агрегация тромбоцитов *in vitro* при добавлении низких доз коллагена, несмотря на полное ингибирование выработки тромбоксана A2) [6, 11, 18].

Понятия «клиническая устойчивость к аспирину» и «неэффективность лечения аспирином» подразумевают неспособность стандартных антиагрегантных доз аспирина предотвращать тромбоз и сердечно-сосудистые события ишемического генеза [6, 10]. Однако, агрегацию тромбоцитов и последующее развитие тромбоза может стимулировать не только тромбоксан A2, но и другие активные вещества, например, АДФ, в связи с чем термин «неэффективность лечения аспирином» является не вполне корректным. Некоторые авторы предлагают использовать более нейтральное понятие

«невосприимчивость к аспирину» до уточнения причин неудачи терапии препаратами ацетилсалициловой кислоты [6, 17].

1.3. Факторы, повышающие риск невосприимчивости к аспирину

Существует множество возможных механизмов и причин, обуславливающих резистентность к терапии аспирином.

Так, одной из наиболее часто встречающихся причин лабораторной резистентности и клинической неэффективности лечения аспирином является низкий комплаенс [6, 11, 19, 20]. По данным литературы, до 40% пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы не соблюдают режим приёма препаратов ацетилсалициловой кислоты [19].

Активация тромбоцитов реализуется не только путём стимуляции рецепторов тромбоксана А₂, но и альтернативными тромбоксан-независимыми сигнальными путями, такими как стимуляция мембранных гликопротеинов (тромбоцитарных рецепторов) АДФ (P2Y₁₂), коллагеном (GPIa/IIa), фактором фон Виллебранда (GPIb/V/IX), тромбином и эпинефрином [6, 11]. По данным, полученным К. Hally et al., один из путей постинфарктной активации тромбоцитов – активация через Toll-подобные рецепторы 2/1, не блокирующаяся стандартной антиагрегантной терапией [21].

Активно обсуждается значение генетических факторов в формировании резистентности к аспирину (см. табл. 2); по данным некоторых эпидемиологических исследований, до трети случаев лабораторной резистентности к терапии аспирином могут быть генетически детерминированы [6, 11, 22-25].

Таблица 2. Полиморфные варианты генов, потенциально модифицирующие ответ тромбоцитов на терапию аспирином

Ген	Полиморфизм(ы)	Функциональный продукт
PTGS1	A842G; C50T	ЦОГ-1
PTGS2	G765C	ЦОГ-2
ITGB3	PIA1/A2	Гликопротеин IIIa
ITGA2	C807T	Гликопротеин Ia/IIa
GP6	T1325C	Гликопротеин VI
GP1BA	G746T A763G	α -субъединица гликопротеина Ib
P2RY1	A1622G C893T	Рецептор АДФ P2Y1
P2RY12	H1/H2	Рецептор АДФ P2Y12

Основными препаратами, которые конкурируют с аспирином за один из активных центров ЦОГ-1, циклооксигеназный сайт, являются представители группы НПВП. Они обратимо связываются с ЦОГ-1, препятствуя взаимодействию с аспирином, причём среди всех НПВП наибольшее сродство к ЦОГ-1 *in vitro* имеют ибупрофен и напроксен [26, 27]. НПВП, в отличие от ацетилсалициловой кислоты, обратимо связывается с гуанидиновой группой остатка аргинина-120 ЦОГ-1, препятствуя связыванию аспирина с циклооксигеназным сайтом, который ингибирует ЦОГ-1 необратимо. Соответственно, совместное применение НПВП и ацетилсалициловой

кислоты может снижать антиагрегантный эффект аспирина и эффективность вторичной профилактики атеротромботических событий [6, 17, 28-30].

Продолжительность ингибирования ЦОГ-1 и агрегации тромбоцитов НПВП напрямую зависит от периода полувыведения конкретного препарата. Так, период полувыведения напроксена составляет от 12 до 17 часов, в связи с чем он на протяжении длительного времени сохраняет циклооксигеназный сайт недоступным для аспирина [31, 32]. Ибупрофен в процессе метаболизма образует два энантиомера – R(-) и S(+), которые конкурируют между собой за циклооксигеназный сайт, при этом более высоким сродством к ЦОГ-1 обладает S(+) энантиомер. Однако у ибупрофена достаточно короткий период полувыведения, в среднем составляющий от 2 до 4 часов, что может устранить влияние ибупрофена на антитромбоцитарный эффект ацетилсалициловой кислоты при необходимости совместного приёма двух препаратов, если принять аспирин на несколько часов раньше [28, 30-32].

В научной литературе встречается гипотеза о том, что связывание НПВП с гуанидиновой группой остатка аргинина-106 ЦОГ-2 и её ингибирование снижает образование простагландина I₂ (простациклина), который обладает противовоспалительными, антиагрегантными и сосудорасширяющими свойствами [26, 27, 29].

При приёме препаратов из группы ингибиторов протонной помпы происходит снижение выработки соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка, в результате чего pH становится выше уровня константы диссоциации ацетилсалициловой кислоты (3,5), это способствует переводу аспирина в ионизированную форму, что приводит к снижению его липофильности и последующей абсорбции [11, 33, 34].

Ещё одной из возможных причин невосприимчивости к аспирину может являться применение препаратов ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке. Кишечнорастворимая оболочка заметно замедляет абсорбцию аспирина и достижение пиковой концентрации ацетилсалициловой кислоты в плазме, что может проявляться как

лабораторная устойчивость к аспирину в связи со снижением его антиагрегантного действия, однако данные о роли этого фактора весьма противоречивы и требуют дальнейшего изучения [35-37].

Одним из дискуссионных вопросов до сих пор является межлекарственное взаимодействие между аспирином и препаратами группы ингибиторов АПФ. Так, в исследовании Ayman S Al-Khadra et al., опубликованном в 1998 году в JACC, было высказано предположение о том, что антитромбоцитарные препараты, в частности аспирин, снижают эффективность эналаприла у пациентов с ФВ ЛЖ менее 35% [38], однако оно не подтвердилось данными крупного метаанализа исследований, включавших пациентов с острым инфарктом миокарда [39].

По данным, полученным в исследовании WASH (Warfarin/Aspirin Study in Heart failure), применение аспирина у пациентов с сердечной недостаточностью повышает риски повторных госпитализаций, особенно в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности, причём точный механизм данного явления на момент проведения исследования остался неясен [40]. Напротив, результаты исследования OPTIMIZE-HF (Organized Program to Facilitate Life-Saving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) свидетельствуют о том, что применение аспирина не оказывает негативного влияния на основные клинические исходы, связанные с действием ингибиторов АПФ у пациентов с сердечной недостаточностью [41]. Несмотря на противоречивость данных и дискуссионность вопроса, совместное применение аспирина и ингибиторов АПФ у пациентов с сердечной недостаточностью можно рассматривать у всех пациентов, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых событий, при отсутствии явных противопоказаний [17, 42].

Кроме того, в научной литературе активно обсуждается роль 8-изопростагландина $F2\alpha$, индуцируемого окислительным стрессом, как фактора, приводящего к резистентности к аспирину [43, 44]. По структуре 8-изопростагландин $F2\alpha$ представляет собой группу ненасыщенных жирных

кислот, содержащих 20 атомов углерода и продуцируемых *in vivo*, и является одной из форм F2-изопростана [43]. Предполагают, что существует два пути образования 8-изопростагландин F2 α : химическое перекисное окисление липидов и ферментативное перекисное окисление липидов [45].

В процессе химического перекисного окисления липидов β -расщепление и рекомбинация арахидоновой кислоты на клеточных мембранах происходят из-за АФК. Окислительный стресс возникает из-за несоответствия между продукцией и разрушением АФК, в результате чего происходит накопление АФК, которые могут стать причиной развития различных заболеваний вследствие повреждения молекул ДНК, белков и липидов [46]. Степень окислительного стресса положительно коррелирует с уровнем изопростагландинов, поскольку АФК опосредуют их образование через расщепление арахидоновой кислоты именно путём химического перекисного окисления липидов [47]. Очевидно, что данный путь образования 8-изопростагландин F2 α независим от действия ацетилсалициловой кислоты, так как ЦОГ, главная точка приложения аспирина, в данном механизме не задействована.

В ферментативном перекисном окислении липидов ЦОГ, которая также называется простагландин-Н-синтазой, опосредует выработку 8-изопростагландин F2 α , аналогичным путём синтезируется и тромбоксан A2. Этот путь является ЦОГ-зависимым и блокируется аспирином, в отличие от химического перекисного окисления липидов, в результате которого 8-изопростагландин F2 α образуется даже в случае воздействия аспирина [47]. Считается, что индуцируемый окислительным стрессом 8-изопростагландин F2 α опосредует устойчивость к терапии аспирином через активацию тромбоксановых рецепторов, аналогично действию тромбоксана A2 [43, 48].

1.4. Методы исследования тромбоксан-зависимой функции тромбоцитов

Тромбоциты являются сложными объектами для изучения в связи с разнообразием путей активации, поэтому методы, используемые для оценки разнообразных реакций тромбоцитов, достаточно специфичны. Так как тромбоциты – это ключевое звено атеротромбоза, оценка тромбоксан-зависимой функции тромбоцитов всё чаще применяется для мониторинга эффективности антиагрегантов, в частности аспирина, в отношении подавления патологического тромбообразования, а также для выявления из различных клинических групп пациентов с повышенным риском атеротромботических событий ишемического генеза или кровотечений [45, 49].

Широкое использование антиагрегантов, включая ацетилсалициловую кислоту, неизбежно сопровождается риском кровотечений, в том числе жизнеугрожающих, и повышением их частоты во время хирургических вмешательств, а также у больных с травмами, которые сопровождаются нарушением целостности сосудистой стенки. Необходимость оценки функции тромбоцитов у постели больного привела к разработке достаточно простых функциональных методов, которые можно использовать вдали от крупных исследовательских или клинических лабораторий, выполняющих технически сложные тесты [45, 49].

Все методы исследования тромбоксан-зависимой функции тромбоцитов можно разделить на две группы: непосредственно оценивающие функции тромбоцитов *in vitro* с использованием цельной крови или плазмы, богатой тромбоцитами, и основанные на измерении уровня тромбоксана A₂, а также его метаболитов в крови и моче.

1.4.1. Методы исследования эффективности антиагрегантного действия аспирина *in vitro*

Золотым стандартом среди всех лабораторных методов, оценивающих тромбоксан-зависимую функцию тромбоцитов, является **оптическая агрегометрия (LTA)**. Суть данного метода состоит в фиксации изменения оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы; эти изменения являются следствием агрегации тромбоцитов и образования сгустков в ответ на добавление различных активирующих факторов (АДФ, коллаген, арахидоновая кислота, ристоцетин и др.). В образцах, где агрегация тромбоцитов ингибирована, наблюдается низкая степень прохождения света, а образцы с нормально функционирующими тромбоцитами имеют высокую степень прохождения света [12, 50, 51]. Согласно этому анализу, наиболее приемлемым определением резистентности к аспирину является агрегация тромбоцитов $\geq 20\%$ с арахидоновой кислотой и агрегация $\geq 70\%$ с АДФ, несмотря на регулярный приём аспирина [12, 51], однако в последнее время появляются данные о том, что LTA не является методом выбора при определении резистентности к аспирину и осуществлении мониторинга эффективности антиагрегантной терапии [52].

Недостатками метода являются трудоёмкость; ограниченная воспроизводимость; анализ функции тромбоцитов происходит не в физиологическом окружении, так как в образце нет других форменных элементов крови; ограничение на работу с липемичными и иктеричными образцами; необходимость центрифугирования крови, которая чревата возможностью ранней активации тромбоцитов, невозможность оценки агрегационной активности тромбоцитов в малом объёме пробы (минимальный объем образца, необходимый для анализа с помощью агрегометра – 450-500 мкл) [12, 52-54].

Система VerifyNow® основана на принципе оптической трансмиссии, но в более удобной и быстрой форме (т.е. у постели больного). Система измеряет скорость и степень изменения прохождения света в образцах цельной

крови, в которые добавлены шарики полистирола, покрытые фибриногеном и агонистами агрегации тромбоцитов [55].

За счёт использования в данном методе стандартных картриджей, с помощью системы VerifyNow® можно выполнять три вида тестов:

- 1) VerifyNow P2Y12 – с использованием АДФ и простагландина E1 для оценки реактивности тромбоцитов на фоне приёма клопидогрела, тикагрелора или прасугрела;
- 2) VerifyNow IIb/IIIa – с добавлением пептида-активатора рецепторов к тромбину для оценки реактивности тромбоцитов на фоне введения абциксимаба или эптифибатиды;
- 3) VerifyNow-Aspirin – с использованием арахидоновой кислоты в качестве агониста для оценки реактивности тромбоцитов на фоне терапии препаратами ацетилсалициловой кислоты.

Преимуществами данного метода являются небольшой объем крови, необходимой для анализа (2–4 мл), простота выполнения теста, отсутствие пипетирования и подготовки проб, необходимости в приобретении специфических навыков перед выполнением теста, поэтому данный метод является «прикроватным». Время инкубации составляет от 30 минут до 4 часов, время чтения результатов до 5 минут. Единицей измерения в системе VerifyNow-Aspirin является единицы реактивности на аспирин (ARU), ожидаемые значения находятся в диапазоне 350-700 ARU, базовый уровень (без содержания аспирина в крови) определяется в диапазоне 620-672 ARU, у пациентов с неадекватным антитромбоцитарным эффектом – больше или равно 550 ARU, у пациентов с адекватным антитромбоцитарным эффектом – менее 550 ARU [12, 54, 55].

Метод **импедансной агрегометрии** основан на регистрации изменения сопротивления и других электрических параметров при прохождении микротоков между двумя металлическими электродами при образовании агрегатов под действием индуктора в различных образцах (в цельной крови, во взвеси отмытых тромбоцитов, в крови, разбавленной физиологическим

раствором или в обогащённой тромбоцитами плазме), однако наиболее приближенным к физиологическим условиям является определение спонтанной агрегации тромбоцитов в цельной крови. Считается, что увеличение сопротивления прямо пропорционально осаждённой на электродах массе тромбоцитов, что позволяет судить о кинетике агрегации количественно через кинетику импеданса [12, 50, 53, 54].

Метод позволяет выполнять исследования очень быстро, не имеет ограничений на работу с гемолизированными, липемичными и иктеричными образцами, так как принцип метода не предполагает регистрации изменений оптических свойств образца; нет необходимости центрифугирования крови – т.е. нет дополнительного риска активации тромбоцитов. Недостатками метода являются: меньшая распространенность метода по сравнению с оптической агрегацией; затруднение регистрации дезагрегации [12, 53, 54, 56].

Среди недостатков всех видов агрегометрии можно выделить следующие:

- высокая стоимость;
- неопределённая чувствительность;
- невозможность оценки содержания в образце биологически полноценных и неполноценных тромбоцитов;
- невозможность оценки состояний, связанных с нарушением или изменением структуры рецепторов, связывающих индукторы активации;
- для импедансной агрегометрии и VerifyNow – ограничение при работе с образцами, количество тромбоцитов в которых ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, поскольку для анализа используются образцы цельной крови;
- невозможность анализа агрегационной активности тромбоцитов в бесплазменной среде [12, 52-54].

Метод **тромбоэластографии (TEG[®] 5000)** позволяет оценить функцию тромбоцитов как одну из составляющих формирования кровяного сгустка.

Кроме того, одновременно можно получить информацию о состоянии плазменного гемостаза. С помощью данного метода можно оценивать как спонтанную агрегацию тромбоцитов, так и активированную, в случае с тестом Platelet mapping активатором является арахидоновая кислота [52-54, 57, 58]. На типичной кривой тромбоэластографии определяются параметры, отражающие время начала образования первых нитей фибрина, кинетику образования сгустка, прочность сгустка и фибринолиз (см. рис.1).

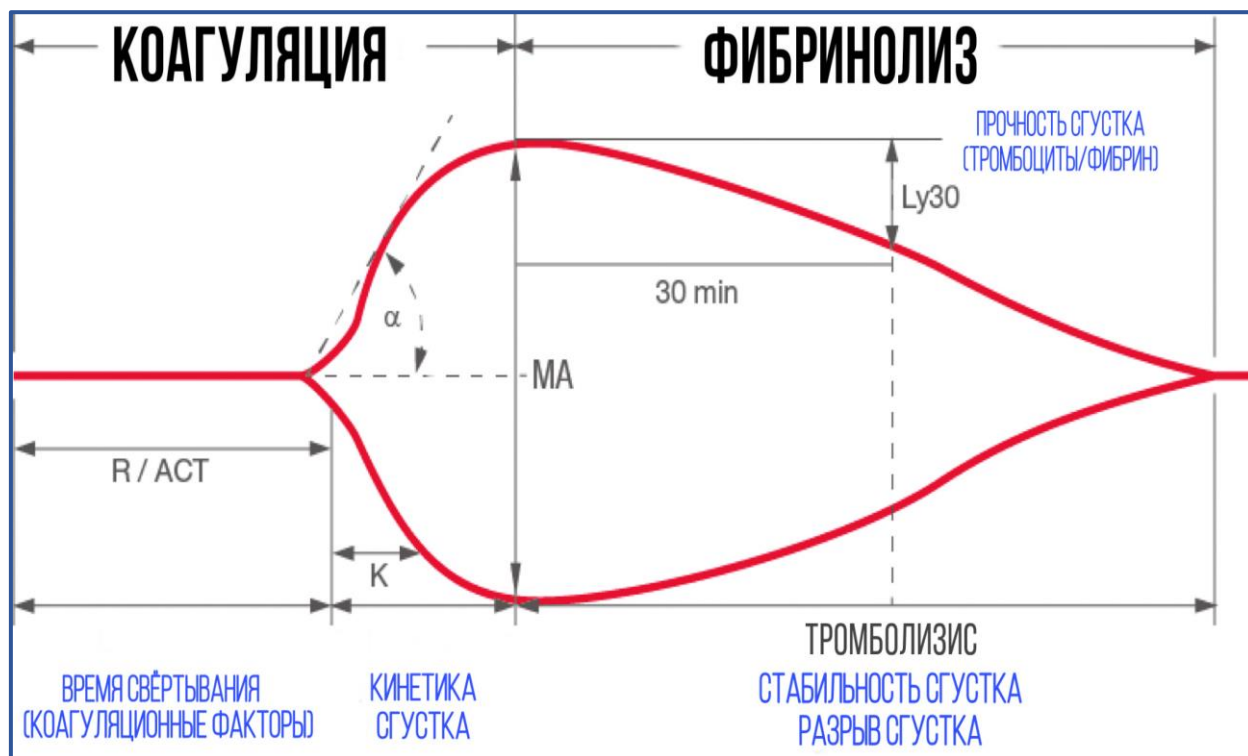


Рисунок 1 - Типичная кривая тромбоэластографии (адаптировано из [59]). Сокращения: α – угол альфа; ACT, *activated clotting time* – активированное время свёртывания; K, *coagulation time* – время коагуляции; LY30 – процент лизиса сгустка спустя 30 минут после достижения максимальной амплитуды; MA, *maximum amplitude* – максимальная амплитуда; R, *reaction time* – время реакции.

Резистентность к аспирину определяется как ответ $\geq 20\%$ по сравнению с полным ответом максимальной амплитуды. Достоинством метода являются относительно короткие сроки выполнения анализа, однако потребность в использовании пипетки не позволяет отнести TEG[®] 5000 к «прикроватным» [12, 53, 54, 57-59]. Существует модификация метода TEG[®] – TEG[®] 6 s, она

позволяет оценить те же самые параметры сгустка, но с помощью метода резонанса – образец цельной крови подвергается вибрации с фиксированной частотой, которая определяется с помощью светодиода [59, 60]. Данный метод полностью автоматизирован, использование автоматической пипетки при этом не требуется, что делает TEG® 6 s более приемлемым методом для применения у постели больного.

Анализатор функции тромбоцитов PFA-100 является простым «прикроватным» методом, в основе которого лежит оценка времени окклюзии мембраны, содержащей адреналин или АДФ, цельной кровью [52, 61]. Создается искусственный сосуд, состоящий из резервуара для образцов, капилляра и биологически активной микромембраны с центральным отверстием, покрытой комплексом «коллаген + АДФ» / «коллаген + эпинефрин». За счёт постоянного отрицательного давления происходит аспирация антикоагулированной крови образца из резервуара через капилляр, имитируя сопротивление в небольшой по калибру артерии, и отверстие, имитируя физиологические сдвиговые усилия в поврежденной части стенки сосуда [54, 57]. Формируется тромбоцитарная пробка, постепенно закрывая апертуру. Следовательно, кровоток через в конечном итоге останавливается. Время, необходимое для прерывания потока крови (оно же время закрытия апертуры) фиксируется и записывается в секундах. Анализатор фактически является стандартизованным аналогом теста на время кровотечения [12, 57, 62]. Основными недостатками являются дорогое оборудование и высокая цена за тест, а также зависимость от гематокрита и содержания фактора Виллебранда, ограничения при работе образцами, число тромбоцитов в которых ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ [12, 52, 57].

1.4.2. Методы, основанные на измерении уровня тромбоксана A2 и его метаболитов

Тромбоксан A2 является биологически активным протромботическим производным арахидоновой кислоты, и было бы вполне обоснованно оценивать его концентрацию в крови или сыворотке с помощью

соответствующего лабораторного теста. Однако напряжённый бициклический оксетан-ацетальный фрагмент тромбксана A2 быстро подвергается водной нуклеофильной атаке *in vivo* с последующим образованием тромбксана B2, в связи с чем прямое измерение концентрации тромбксана A2 в биологических средах клинически неосуществимо [63]. Так как уровень тромбксана B2 напрямую зависит от активности ЦОГ-1, непосредственной мишени ацетилсалициловой кислоты, он может косвенно отражать эффективность антиагрегантного действия аспирина. Однако тромбксан B2 не может рассматриваться как прямой маркёр агрегации тромбоцитов. Помимо этого, концентрация тромбксана B2 может повышаться в связи с активацией тромбоцитов во время забора крови и её последующей обработки, а методика определения уровня тромбксана B2 достаточно трудоёмка и малодоступна. Активный метаболизм тромбксана B2 происходит путём бета-окисления и дегидрирования [63, 64]. Одним из его метаболитов является простаноид 11-дегидротромбксан B2, секретирующийся в мочу; его термодинамическая стабильность и биологическая инертность позволяет использовать его для оценки антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты [64].

В исследовании P. A. McCullough et al. было обнаружено, что риск смерти пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца увеличивался пропорционально повышению концентрации 11-дегидротромбксана B2 в моче, даже после исключения влияния возраста, функции почек, фракции выброса левого желудочка и сопутствующих заболеваний [65]. По данным исследования CHARISMA концентрации 11-дегидротромбксана B2 в пределах верхнего квартиля у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий, получавших аспирин в дозировках от 75 до 162 мг/сутки, были ассоциированы с повышением вероятности развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин [66].

В исследовании A. Vasudevan et al. при сравнении 11-дегидротромбксана B2 и 8-изопростагландина F2 α в качестве

прогностических маркеров смертности, 11-дегидротромбоксан В2, как маркер резистентности к аспирину, является более сильным независимым определяющим фактором смерти пациентов с ишемической болезнью сердца, принимающих аспирин [67].

1.5. Факторы риска и клиническое значение невосприимчивости к аспирину при ишемической болезни сердца

В связи с тем, что аспирин на сегодняшний день является основным антитромботическим препаратом у пациентов с ишемической болезнью сердца, его эффективность в качестве вторичной профилактики атеротромботических событий у этой клинической группы является достаточно актуальной проблемой [49]. Так, в систематическом обзоре Krasopoulos et al., включавшем 20 исследований и 2930 пациентов с ишемической болезнью сердца, 2120 пациентов были идентифицированы как отвечающие на терапию аспирином, а остальные 810 пациентов, составляющие 28% от общего количества, были идентифицированы как устойчивые к терапии аспирином [49, 68]. Пациенты с зафиксированной резистентностью к аспирину, вне зависимости от основных клинических симптомов, имели более высокий риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (39%), в отличие от пациентов, чувствительных к аспирину (16%) [68].

По данным E. Bobescu et al., устойчивость к аспирину у больных ишемической болезнью сердца статистически значимо коррелирует с возрастом более 65 лет, курением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ИМТ > 25 кг/м², при этом только у пациентов с нестабильной стенокардией неполный ответ тромбоцитов на аспирин статистически значимо коррелировал с мужским полом [69].

Отдельным аспектом является устойчивость к терапии аспирином у пациентов, перенёсших АКШ. Само по себе АКШ в научной литературе рассматривается как состояние, ассоциированное с повышенным оборотом тромбоцитов, в результате чего стандартные антиагрегантные дозы аспирина не способны подавлять активность ЦОГ-1 в свежих тромбоцитах, непрерывно высвобождающихся в кровоток. При оценке функции тромбоцитов лабораторными методами наблюдается высокая остаточная тромбоцитарная активность на фоне приёма ацетилсалициловой кислоты, проявляющаяся

невосприимчивостью к терапии аспирином [6, 11]. Помимо этого, резистентность к аспирину в некоторых исследованиях рассматривается в качестве фактора, способствующего ранней или поздней несостоятельности венозного шунта [70, 71]. Кроме того, по данным Z. Wang et al., при проведении операции АКШ на работающем сердце без искусственного кровообращения (т.н. off-pump) резистентность к аспирину наблюдается как временное явление, возникающее примерно у 30% пациентов на первый день после АКШ, у 4.5% пациентов лабораторная устойчивость к аспирину фиксируется на десятый день после операции, и проходит в течение шести месяцев [72]. При использовании методики проведения АКШ с применением искусственного кровообращения (т.н. on-pump) происходит механическое разрушение, адгезия тромбоцитов к компонентам циркуляторного контура АИК и их активация, что проявляется сначала снижением числа тромбоцитов, а затем значительным их повышением, что указывает на повышенный оборот тромбоцитов, причём считается, что оборот тромбоцитов при АКШ с применением ИК выше, чем без применения ИК [6, 72-74].

В исследовании E. Bobescu et al., устойчивость к терапии аспирином у пациентов с ишемической болезнью сердца статистически значимо коррелировала с повышением среднего объёма тромбоцитов как маркёра повышенной реактивности тромбоцитов [69]. Повышение MPV, по данным литературы, является прогностическим фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (например, тромбоза стента после ЧКВ [75]) после острого коронарного синдрома, в том числе после острого инфаркта миокарда [76, 77].

Имеются исследования, которые показывают, что индуцированный окислительным стрессом 8-изопростагландин F_{2α} может способствовать резистентности к аспирину у пациентов с ишемической болезнью сердца. В одном из исследований, включавшем 402 пациента с ишемической болезнью сердца, принимающие аспирин, демонстрировали положительные корреляции

между 8-изопростагладином F2 α и 11-дегидротромбоксаном B2 в моче после поправки на такие факторы, как рост и вес [78].

1.6. Роль коморбидности в формировании устойчивости к аспирину

По данным литературы, неэффективность терапии аспирином у пациентов с ишемической болезнью сердца статистически значимо коррелирует с курением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ИМТ более 25 кг/м² [69].

Ожирение ассоциировано с повышением оборота тромбоцитов, при этом увеличение массы тела, избыток жировой ткани и связанные с этим изменения в объеме распределения и функции печени могут заметно влиять на биодоступность липофильного аспирина [79-81].

Помимо этого, у пациентов с ожирением при лабораторном исследовании функции тромбоцитов выявляется высокий исходный уровень активности тромбоцитов и их высокая остаточная активность на фоне приёма аспирина, по сравнению с пациентами без ожирения [79-82]. Механизм формирования высокой реактивности тромбоцитов у пациентов с ожирением на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой не до конца ясен; одним из ключевых звеньев считается лептин – пептидный гормон, секретируемый в основном адипоцитами. Лептин регулирует процесс потребления энергии с пищей и расходование энергии в организме, обеспечивает снижение аппетита [82, 83]. Высокий уровень лептина, наблюдаемый у пациентов с ожирением, ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией, пролиферацией гладкомышечных клеток в стенке сосудов, повышением окислительного стресса и воспаления; все эти механизмы вовлечены в патогенез атеросклероза [84]. Рецепторы лептина имеются на мембране тромбоцитов человека и мышей с ожирением, у которых высокий уровень лептина предложен как возможный механизм склонности к тромбозу [85].

В исследовании G. Davi et al. было продемонстрировано, что у пациенток с туловищным ожирением наблюдается более высокий уровень 11-дегидротромбоксана В2 в моче, по сравнению с пациентками, у которых ожирения нет. После среднего снижения массы тела на 15.3 кг за 12 недель уровень 11-дегидротромбоксана в моче значительно снижался, в связи с этим

снижение массы тела может быть использовано в качестве немедикаментозной стратегии для преодоления устойчивости к аспирину [86].

Помимо избыточной массы тела, гипергликемия также вносит весомый вклад в развитие устойчивости к терапии препаратами ацетилсалициловой кислоты. Так, в одном из исследований было показано, что вероятность резистентности к аспирину повышена при уровне $HbA1c \geq 8\%$ [87]. D. T. Ertugrul *et al.* в своём исследовании продемонстрировали, что устойчивость к аспирину коррелирует с уровнем глюкозы натощак и уровнем $HbA1c$ [88].

Сахарный диабет – это заболевание, которое является независимым фактором риска ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний, также ишемическая болезнь сердца является одной из ведущих причин смерти пациентов с сахарным диабетом [89-91]. Проблема эффективности аспирина, который используется у пациентов с сахарным диабетом в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, стоит достаточно остро, однако механизмы формирования резистентности до конца не изучены [89].

При сахарном диабете, наряду с повышением оборота тромбоцитов, которое считается одной из основных причин устойчивости к терапии аспирином [92], происходит гликирование белков на поверхности мембраны тромбоцитов, что приводит к снижению текучести мембраны и способствует последующей адгезии тромбоцитов, в условиях гиперосмолярности также активируется экспрессия тромбоцитами GPIIb/IIIa и P-селектина [87], снижается выработка оксида азота эндотелиоцитами [93, 94] и усиливается выделение кальция в ответ на стимулирование агонистами [95, 96].

По данным S. M. Knebel *et al.*, повышенной реактивности тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом может способствовать снижение экспрессии рецепторов простагландина I₂ (простациклина) на мембране тромбоцитов на фоне гипергликемии [97, 98]. В качестве ещё одной потенциальной причины устойчивости к терапии аспирином у больных сахарным диабетом рассматривается диабетическая гастроэнтеропатия, которое приводит к

нарушению абсорбции лекарственных препаратов, в том числе и аспирина [99].

Ещё одним потенциальным механизмом формирования резистентности к аспирину у пациентов с сахарным диабетом может быть повышение активности ЦОГ-2 и продолжение выработки тромбксана A₂, так, моноциты, макрофаги и клетки эндотелия могут экспрессировать ЦОГ-2 в ответ на провоспалительные воздействия. Всё это приводит к усилению образования АФК, которые, в свою очередь, потенцируют химическое перекисное окисление арахидоновой кислоты, итогом которого является гиперпродукция изопростанов-F₂ [49]. По данным литературы, данный путь реализуется не только при сахарном диабете, но и при гиперлипидемии [100], курении [101] и сердечной недостаточности [102].

Курение сигарет является доказанным фактором риска атеросклеротического поражения аорты и периферических артерий, которое лежит в основе развития ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни и других сердечно-сосудистых заболеваний [97]. Механизмы индуцированных курением поражений сердечно-сосудистой системы весьма многочисленны и включают в себя эндотелиальную дисфункцию [97], повышенную выработку АФК и неконтролируемую гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, а также повышенную экспрессию гена ЦОГ-2 в эндотелиоцитах, тем самым запускается активный процесс ремоделирования сосудов [103, 104].

ХБП является независимым фактором риска смерти пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Так, в 2017 году зарегистрировано 1,4 миллиона смертей от сердечно-сосудистых причин, связанных с нарушением функции почек, что составляет около 7,6% всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [105]. Даже при отсутствии диагностированных заболеваний сердечно-сосудистой системы, сама по себе ХБП увеличивает риск тромбоза, основным патофизиологическим звеном которого считаются нарушения функции

тромбоцитов [106]. По данным A. D. Blann et al., резистентность к аспирину встречалась более чем в 2 раза чаще у пациентов со значительным нарушением почечной функции, по сравнению с пациентами с лучшей функцией почек, при этом по результатам исследования связь снижения СКФ с резистентностью к аспирину достаточно слабая, однако предполагается, что устойчивость к терапии препаратами ацетилсалициловой кислоты может быть важным звеном патофизиологии тромбоза при нарушении функции почек [107].

У пациентов, находящихся на гемодиализе, важной проблемой является недостаточность артерио-венозного шунта, главным механизмом которой является стеноз венозной части за счёт гиперплазии интимы сосудов и тромбоза, что, в свою очередь, вызвано повышенной активацией тромбоцитов, повреждением эндотелиоцитов и пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов [108-110]. Для пациентов с ХБП, особенно у нуждающихся в диализе, резистентность к аспирину является достаточно известной особенностью [111].

Помимо роли MPV как независимого фактора риска у пациентов с ишемической болезнью сердца [112], MPV также увеличивается у пациентов с ХБП [113] и это увеличение может быть связано с развитием ишемической болезни сердца у пациентов, находящихся на гемодиализе [114]. Данные, полученные A. Cho et al., показывают связь высоких значений показателя MPV и повышенного риска недостаточности артерио-венозного шунта [108].

По данным одного из исследований A. Varga et al., 40% пациентов, перенёвших трансплантацию почки и получавших 100 мг ацетилсалициловой кислоты ежедневно, оказались нечувствительными к аспирину при измерении остаточной реактивности тромбоцитов на фоне терапии методом LTA [115]. Причины резистентности к аспирину у данной категории пациентов остаются не до конца ясными, однако не вызывает сомнений, что это является одним из факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с функционирующим трансплантатом почки.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное (поперечное) исследование включено 94 пациента. Возраст варьировал от 58 до 90 лет. Средний возраст составил $74,7 \pm 7,7$ [95% ДИ 73,1 – 76,2]. Пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 82 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца, принимающие аспирин, Контрольную группу составили 12 пациентов, не принимающих аспирин и другие антиагреганты, а также антикоагулянты. Пациенты из контрольной и основной групп сопоставимы по полу и возрасту.

Для проведения статистического анализа дополнительно были выделены подгруппы пациентов:

- по градациям ИМТ,
- по наличию и отсутствию сахарного диабета,
- по наличию и отсутствию ожирения,
- по квартилям с наиболее высокими и наиболее низкими значениями концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче.

Критериями исключения являлись:

- приём ингибиторов P2Y₁₂ (клопидогрел, тикагрелор, прасутгрел);
- терапия гепарином, низкомолекулярными гепаринами, варфарином или пероральными антикоагулянтами;
- острые инфекционные заболевания;
- впервые выявленное онкологическое заболевание или рецидив онкологического заболевания на момент исследования.

Объём проведенного обследования включал: сбор жалоб и анамнеза, объективное обследование, клинический анализ крови, включая определение тромбоцитарных индексов (MPV, PCT, PDW), биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, коэффициент атерогенности, АЛТ, АСТ, протромбин, АЧТВ), расчёт СКФ по формуле СКD-EPI, общий анализ мочи, определение в моче 11-дегидротромбоксана В2 методом ИФА, определение креатинина в моче

методом ИФА. Математически произведена стандартизация концентрации 11-дегидротромбоксана В2 по креатинину мочи для исключения влияния функции почек.

Методы исследования

Оценка данных анамнеза и физикального обследования

При изучении данных анамнеза уделяли внимание наличию сопутствующих хронических заболеваний, характеру медикаментозной терапии. Оценивались антропометрические данные: рост, масса тела, ОТ, ОБ. Производился расчёт соотношения ОТ/ОБ, ИМТ.

ОТ и ОБ определялись с помощью сантиметровой ленты. ИМТ рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$.

Определение степени ожирения по ИМТ осуществлялось в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (1997 г.), представленной в *таблице 3*.

Таблица 3. Интерпретация значений индекса массы тела в соответствии с классификацией ВОЗ

Индекс массы тела	Тип массы тела
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16-18,5	Дефицит массы тела
18,5-24,9	Нормальная масса тела
25-29,9	Избыточная масса тела (предожирение)
30-34,9	Ожирение I степени
35-39,9	Ожирение II степени
40 и более	Ожирение III степени

Оценка липидного спектра

Определялся уровень общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП в сыворотке венозной крови, а также рассчитывался коэффициент атерогенности.

Оценка углеводного обмена

Проводилось исследование уровня глюкозы натощак в сыворотке венозной крови.

Оценка основных биохимических показателей

Основными биохимическими показателями, которые были оценены у пациентов, являлись: АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, общий билирубин.

Оценка показателей системы гемостаза

Проводилось исследование АЧТВ и протромбина по Квику.

Расчёт СКФ проводился согласно Клиническим Практическим Рекомендациям KDIGO 2012 по Диагностике и Лечению Хронической Болезни Почек по формуле СКD-EPI.

Формула СКD-EPI (2009 г.), основанная на уровне креатинина: $141 \times \text{мин}(\text{СКр/к}, 1)^\alpha \times \text{макс}(\text{СКр/к}, 1) \times 0,993^{\text{Возраст} [\times 1,018 \text{ для женщин}]}$, где СКр – концентрация креатинина в сыворотке крови (в мг/дл), к – коэффициент, равный 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин, α – коэффициент, равный -0,329 для женщин и -0,411 для мужчин, мин – минимальное значение СКр/к или 1, макс – максимальное значение СКр/к или 1.

Оценка показателей эхокардиографии

Основные показатели эхокардиографии, которые были оценены у пациентов: ФВ ЛЖ, ИММЛЖ, давление в лёгочной артерии, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, индекс объёма левого предсердия. Эхокардиография выполнялась с помощью ультразвукового аппарата GE Vivid E9.

Оценка концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче

Концентрация 11-дегидротромбоксана в моче оценивалась методом ИФА (реактивы Enzo Life Sciences, Швейцария).

Оценка концентрации креатинина в моче

Концентрация креатинина в моче оценивалась методом ИФА (реактивы Quidel, США)

Статистический анализ

Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием программы SPSS v.23.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

При нормальном распределении количественные данные описывались в виде $M \pm SD$ [95% ДИ], где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, 95% ДИ – 95% доверительный интервал. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_1 - Q_3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок; при распределении, отличном от нормального, сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырёхпольных и многопольных таблиц сопряжённости выполнялось с помощью критерия χ^2 -квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10 хотя бы в одной ячейке при анализе четырёхпольных таблиц и при значениях ожидаемого явления менее 5 в более 20% ячеек при анализе многопольных таблиц).

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при условии нормального распределения показателей) и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличного от нормального). Теснота (сила) корреляционной связи определялась с помощью шкалы Чеддока (таблица 4).

Таблица 4. Шкала Чеддока

Абсолютное значение коэффициента корреляции	Теснота (сила) корреляционной связи
Менее 0,3	Слабая
0,3-0,5	Умеренная
0,5-0,7	Заметная
0,7-0,9	Высокая
Более 0,9	Весьма высокая

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Графическая обработка данных проводилась при помощи программ Microsoft Office Excel 2019 и GraphPad Prism 9.1.0.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Сравнительная характеристика исследуемых групп

При сравнительной оценке основной и контрольной групп, они были сопоставимы по полу, возрасту, отношению окружности талии к окружности бёдер (ОТ/ОБ), уровню общего холестерина, скорости клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ, количеству тромбоцитов (PLT), тромбокриту (РСТ) и среднему объёму тромбоцитов (MPV). Группы были различимы по индексу массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), окружности бёдер (ОБ), отношению ОТ к росту, уровню глюкозы натощак, максимальному и обычному систолическому артериальному давлению (АД) (см. таблицу 5).

Таблица 5. Сравнительная характеристика групп

	Группа пациентов с ИБС, принимающих аспирин		Контрольная группа пациентов, не принимающих аспирин	
Пол	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
	20,73% (n=17)	79,27% (n=65)	41,67% (n=5)	58,33% (n=7)
Средний возраст, лет	74,4±7,7 [95% ДИ 72,7 – 76,1]		76,7±7,5 [95% ДИ 71,9 – 81,4]	
ИМТ, кг/м ²	31,21±6,62 [95% ДИ 29,76 – 32,67]*		24,74±2,99 [95% ДИ 22,84 – 26,64]*	
ОТ, см	102,95±15,21 [95% ДИ 99,61 – 106,29]*		89,40±13,87 [95% ДИ 79,48 – 99,32]*	
ОБ, см	113,68±15,37 [95% ДИ 110,31 – 117,06]*		98,60±4,99 [95% ДИ 95,03 – 102,17]*	
ОТ/ОБ	0,90±0,06 [95% ДИ 0,89 – 0,92]		0,91±0,13 [95% ДИ 0,81 – 1,00]	
ОТ/рост	0,64±0,10 [95% ДИ 0,62 – 0,66]*		0,54±0,10 [95% ДИ 0,47 – 0,61]*	

Глюкоза, ммоль/л	Me 5,80 [5,40 – 6,70]*	Me 4,94 [4,8 – 5,5]*
Общий холестерин, ммоль/л	Me 4,96 [4,06 – 5,55]	Me 5,29 [4,55 – 6,11]
Максимальное систолическое АД, мм рт.ст.	197,38±22,47 [95% ДИ 192,44 – 202,32]*	164,58±22,91 [95% ДИ 150,03 – 179,14]*
Обычное систолическое АД, мм рт.ст.	133,29±12,20 [95% ДИ 130,61 – 135,97]*	121,67±8,35 [95% ДИ 116,36 – 126,97]*
СКФ по СКД- ЕРІ, мл/мин/1,73 м²	Me 52,4 [40,3 – 59,5]	Me 53,9 [39,7 – 65,7]
Количество тромбоцитов, 10⁹/л	Me 231 [194 – 267]	Me 192 [185 – 237]
MPV, фл	Me 9,10 [8,60 – 9,80]	9,37±0,62 [8,78 – 9,95]
PDW, %	Me 16,20 [15,90 – 16,30]	Me 15,80 [15,70 – 16,25]
PCT, %	Me 0,21 [0,18 – 0,25]	Me 0,24 [0,19 – 0,26]

Примечание: * – $p < 0,05$

Пациенты из основной группы имели более высокие показатели ИМТ, ОТ и ОБ, указывающие на наличие у них избыточной массы тела и ожирения, что, в свою очередь, ассоциировано с более высоким уровнем систолического АД, как обычного, так и максимального, по сравнению с пациентами из

контрольной группы. Более высокие показатели глюкозы натощак в сочетании с избыточной массой тела и ожирением могут быть ассоциированы с наличием у пациентов таких патологий углеводного обмена, как нарушенная гликемия натощак и сахарный диабет 2 типа.

2. Оценка концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче в исследуемых группах

В основной группе пациентов с ИБС, принимающих аспирин, включающей 82 человек, медиана концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче составила 488,65 пг/мл [364,50 – 621,83].

В контрольной группе, включающей 12 пациентов, уровень 11-дегидротромбоксана В2 в моче можно охарактеризовать как Ме 513,48 пг/мл [361,11 – 977,12].

Различия не являются статистически значимыми ($p=0,659$) (см. *рис. 2*). Предположительно, это может быть связано с большим количеством пациентов с избыточной массой тела/ожирением и сахарным диабетом в основной группе, так как по данным литературы при данных состояниях концентрация 11-дегидротромбоксана В2 выше [69, 79-82, 87-88].

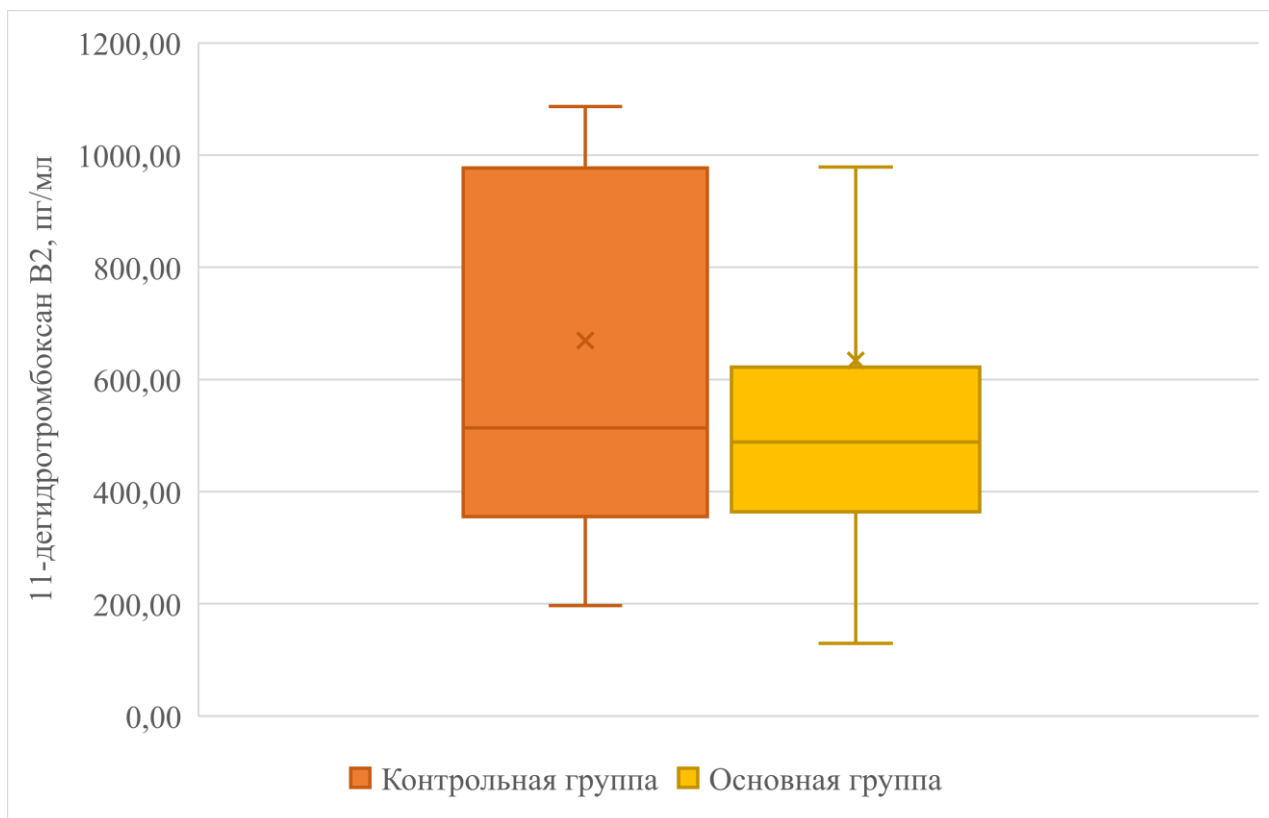


Рисунок 2 – Концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче у пациентов из контрольной и основной групп

3. Оценка распространённости резистентности к аспирину в исследуемой основной группе

В связи с особенностями используемого метода резистентность к аспирину во многих современных исследованиях [14, 65, 66, 69, 78] оценивается в рамках интервалов с наиболее высокими значениями (квартилями или терцилями), поскольку на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов, чувствительных к аспирину, концентрации должны быть ниже, чем у пациентов, не принимающих аспирин. Пограничным значением 11-дегидротромбоксана В2, выше которого у пациентов предполагается резистентность к аспирину, нами был выбран третий квартиль в контрольной группе – 869,19 пг/мл. Среди пациентов с ишемической болезнью сердца, принимающих аспирин, 7 человек имеют значения выше этого показателя, что составляет 9% (см. рис. 3). Полученные данные согласуются с данными литературы, в которых резистентность к аспирину варьирует от 4 до 60% в

зависимости от используемого метода оценки функции тромбоцитов [6, 11, 12].

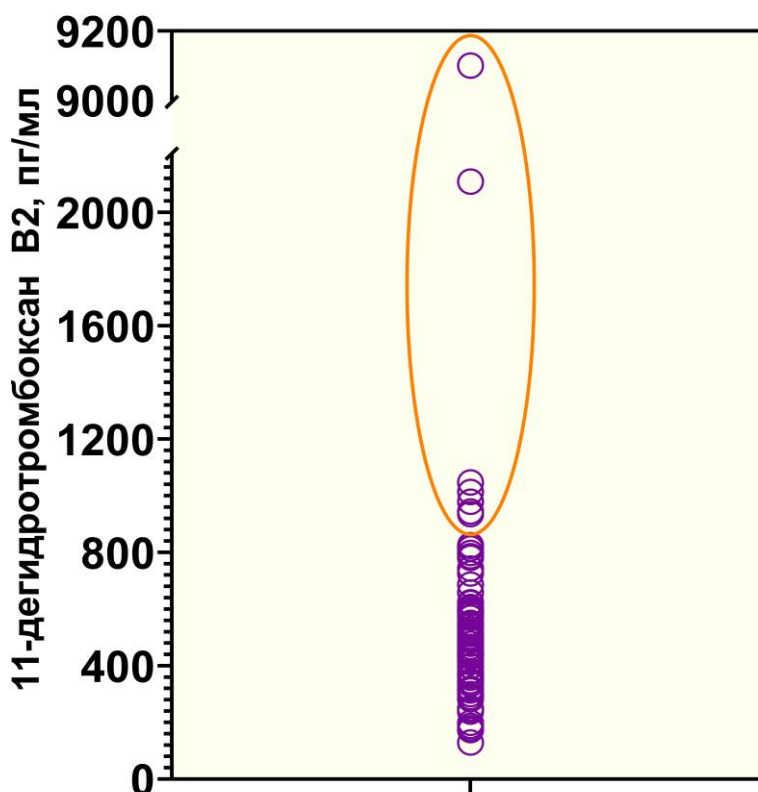


Рисунок 3 – Оценка распространённости резистентности к аспирину у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, принимающих аспирин

Ограничением исследования является отсутствие измерения концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче у пациентов из основной группы до начала терапии аспирином.

4. Оценка концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче у мужчин и женщин

Значения концентрации 11-дегидротромбоксана у мужчин можно охарактеризовать как Ме 442,72 пг/мл [322,08 – 679,62], а у женщин – Ме 507,47 пг/мл [377,27 – 623,32], различия не являются статистически значимыми ($p=0,381$) (см. рис. 4).

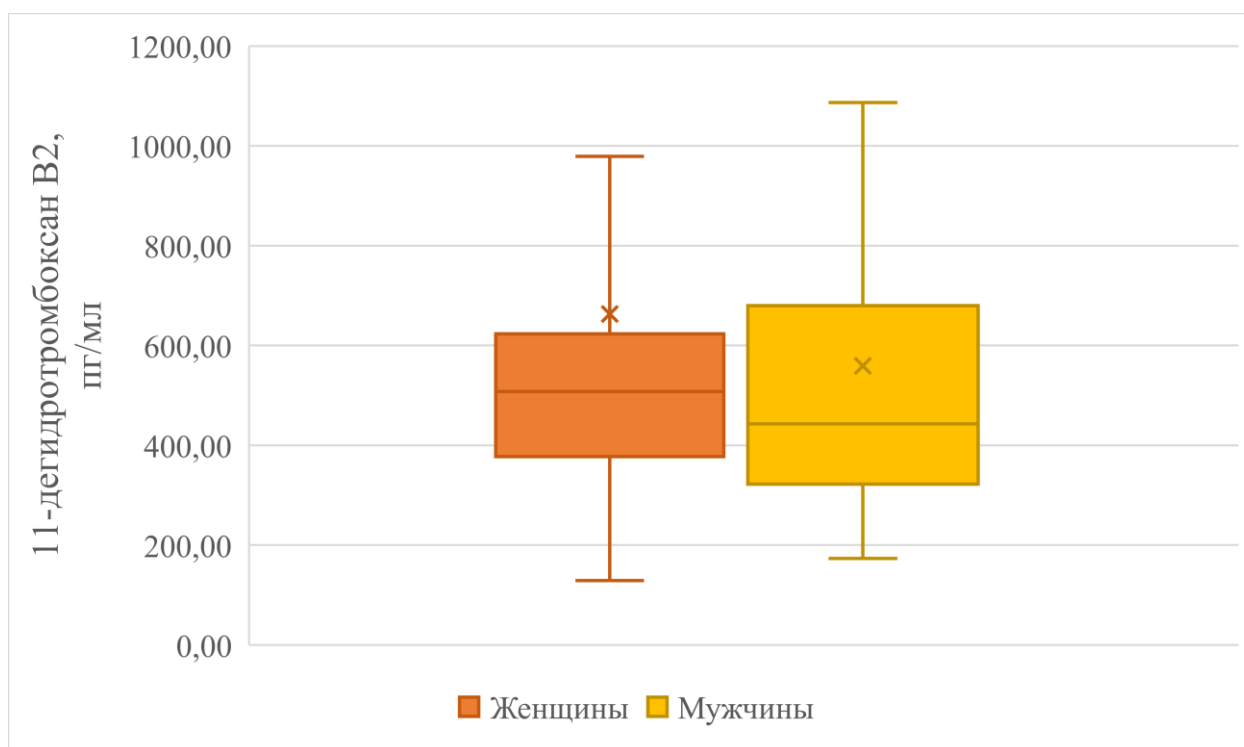


Рисунок 4 – Концентрации 11-дегидротромбоксана В2 у мужчин и женщин

Также была проведена оценка половых различий в уровне 11-дегидротромбоксана в моче в основной и контрольной группах. Было выявлено, что различия среди мужчин и женщин в основной и контрольной группах статистически не значимы (таблица 6).

Таблица 6. Оценка уровня 11-дегидротромбоксана В2 в моче в основной и контрольных группах с учётом половых различий

	Основная группа		Контрольная группа	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Уровень 11-дегидротромбоксана В2, пг/мл	Me 441,31 [264,10 – 549,34]	Me 512,30 [378,30 – 654,94]	Me 1085,04 [361,11 – 1546,16]	Me 499,00 [365,78 – 528,29]
Значение p	0,083		0,223	
	0,381			

Помимо этого, были оценены различия в уровне 11-дегидротромбоксана В2 у женщин и мужчин в подгруппах пациентов с сахарным диабетом и без

него. Согласно *таблице 7*, представленной ниже, половые различия концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в подгруппе пациентов с сахарным диабетом 2 типа являются статистически значимыми, в отличие от подгруппы без сахарного диабета.

Таблица 7. Оценка концентрации 11-дегидротромбоксана В2 у мужчин и женщин в подгруппах с отсутствием и наличием сахарного диабета 2 типа

	Подгруппа пациентов с сахарным диабетом		Подгруппа пациентов без сахарного диабета	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Уровень 11-дегидротромбоксана В2, пг/мл	Me 362,18 [348,78 – 465,64]	Me 551,27 [432,13 – 791,03]	Me 442,72 [245,99 – 529,58]	Me 484,79 [376,24 – 591,67]
Значение p	0,017		0,312	
	0,166			

Полученные результаты указывают на то, что концентрация 11-дегидротромбоксана В2 в моче в подгруппе с наличием сахарного диабета выше у женщин, что в целом согласуется с данными исследования S.I. Al-Azzam et al, в котором неэффективность терапии аспирином была ассоциирована с женским полом и наличием сахарного диабета [116].

5. Оценка уровня 11-дегидротромбоксана В2 в подгруппах с наличием и отсутствием ожирения

Значения концентрации 11-дегидротромбоксана В2 у пациентов без ожирения можно охарактеризовать как Ме 493,68 [348,46 – 695,66], а у пациентов с ожирением – Ме 492,49 [364,57 – 600,97], выявленные различия являются статистически незначимыми ($p=0,808$).

Группа контроля состояла из 11 пациентов без ожирения (92%) и 1 пациента (8%) с ожирением, опытная группа – из 39 пациентов без ожирения

(48%) и 43 пациентов (52%) с ожирением, различия являются статистически значимыми ($p=0,005$). Были оценены половые различия концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче в подгруппах пациентов с ожирением и без него. В соответствии с представленной ниже *таблицей 8* в подгруппе пациентов с ожирением уровень 11-дегидротромбоксана В2 в моче статистически значимо выше, чем у мужчин, в свою очередь в подгруппе пациентов без ожирения уровень исследуемого метаболита статистически значимо выше у мужчин.

Таблица 8. Оценка концентрации 11-дегидротромбоксана В2 у мужчин и женщин в подгруппах с отсутствием и наличием ожирения

	Подгруппа пациентов с ожирением		Подгруппа пациентов без ожирения	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Уровень 11- дегидротромбок сана В2, пг/мл	Me 348,78 [264,10 – 441,87]	Me 512,30 [405,62 – 615,69]	Me 508,97 [372,74 – 825,00]	Me 488,23 [342,66 – 637,21]
Значение p	0,011		0,017	
	0,808			

Данные показывают, что в подгруппе пациентов с ожирением концентрация 11-дегидротромбоксана в моче выше у женщин, а в подгруппе без ожирения – у мужчин. Полученные данные в подгруппе пациентов с ожирением согласуются с результатами исследования S.Basili et al., в котором у женщин с ожирением наблюдается значительное повышение уровня 11-дегидротромбоксана В2 в моче [117]. Авторы связывают повышение уровня исследуемого метаболита в том числе с формированием инсулинорезистентности и развитием хронического воспаления, при этом потеря веса, основанная на снижении калорийности рациона в течение 12

недель, приводила к существенному снижению уровня 11-дегидротромбоксана В2 в моче [117].

6. Оценка концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче в подгруппах с наличием и отсутствием сахарного диабета 2 типа

В подгруппе пациентов без сахарного диабета концентрацию 11-дегидротромбоксана В2 в моче можно охарактеризовать как Ме 453,35 [354,97 – 589,74]. В подгруппе пациентов с сахарным диабетом 2 типа уровень 11-дегидротромбоксана в моче можно представить как Ме 512,30 [364,79 – 621,08], полученные различия не являются статистически значимыми ($p=0,166$).

В квинтиле с самыми высокими значениями уровня 11-дегидротромбоксана В2 в моче концентрация этого метаболита у пациентов с сахарным диабетом была выше, чем у пациентов без сахарного диабета, данные различия статистически значимы (Ме 939,35 [802,18 – 1825,69] vs Ме 781,85 [725,22 – 825,00], $p=0,025$) (см. рис. 5).

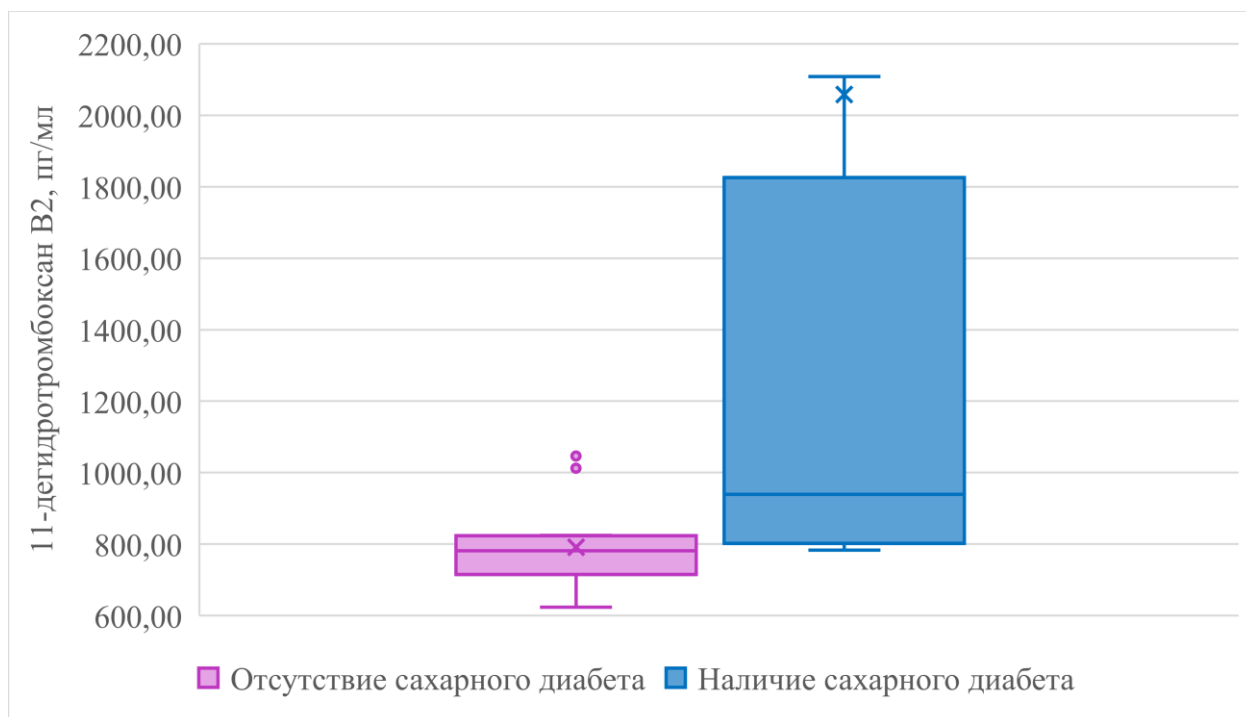


Рисунок 5 – Концентрация 11-дегидротромбоксана В2 у пациентов из квинтиля с наиболее высокими значениями в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Полученные результаты косвенно подтверждают то, что сахарный диабет является фактором риска развития резистентности к аспирину. По данным многочисленных исследований, гипергликемия ассоциирована с повышением оборота тромбоцитов и гликированием белков на их поверхности, а также со снижением экспрессии рецепторов простагличина, что значительно повышает реактивность тромбоцитов и способствует их адгезии [87, 92, 97, 98, 118].

7. Особенности коморбидности и клинико-лабораторных показателей пациентов из квартилей с наиболее высокими и наиболее низкими концентрациями 11-дегидротромбоксана В2

7.1. Оценка отдельных состояний у пациентов из квартилей с наиболее высокими и наиболее низкими концентрациями 11-дегидротромбоксана В2 в моче

Была изучена частота выявления отдельных нозологий у пациентов из квартиля с наиболее высокими значениями концентрации 11-дегидротромбоксана В2 и у пациентов из квартиля с наиболее низкими значениями концентрации этого метаболита. Согласно полученным данным, ОНМК по ишемическому типу и инфаркт миокарда в анамнезе чаще встречались у пациентов из верхнего квартиля ($p=0,032$ и $p=0,048$, соответственно), остальные нарушения (стенокардия напряжения в анамнезе, сахарный диабет 2 типа и ожирение) наблюдались с сопоставимой частотой ($p=0,734$, $p=0,751$, $p=0,758$, соответственно) (см. рис. 6).

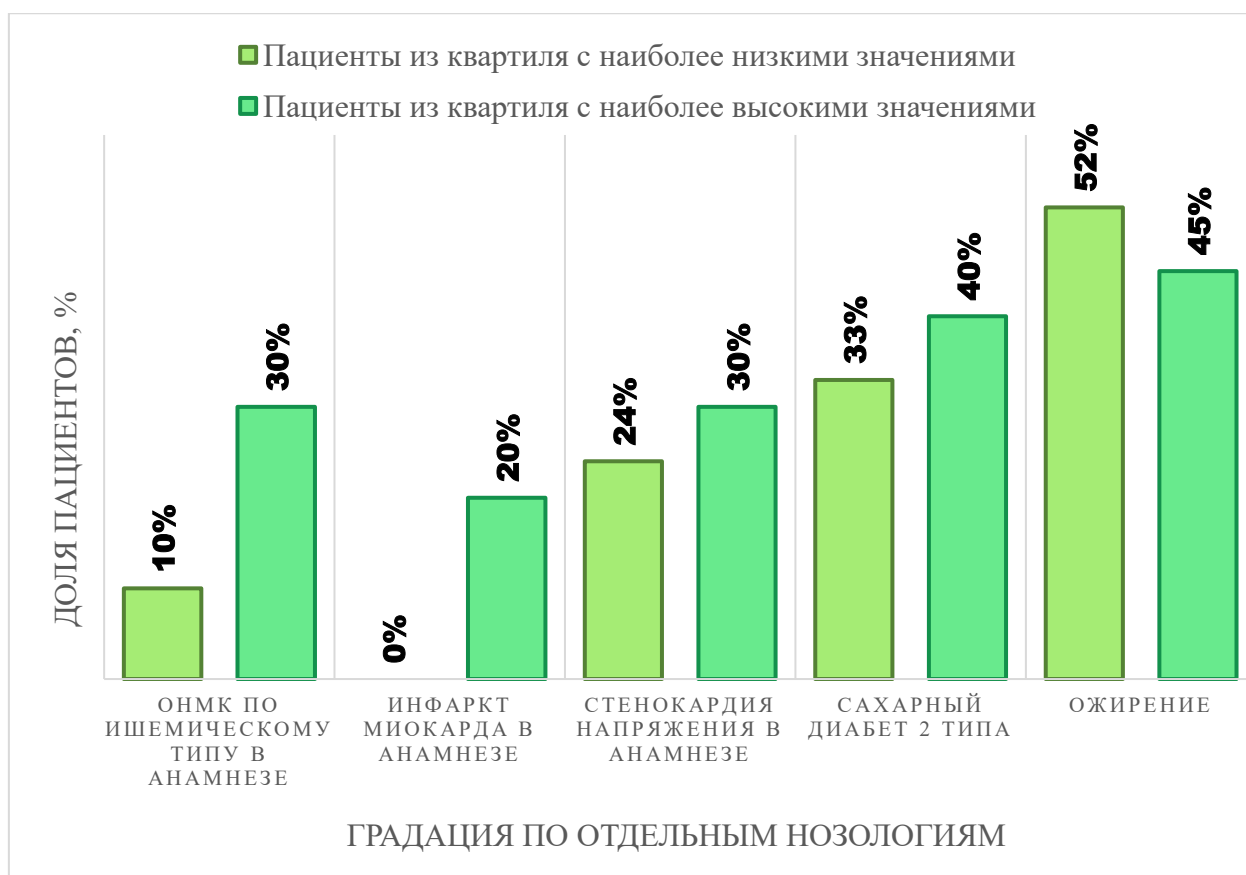


Рисунок 6 – Частоты отдельных нозологий у пациентов из квинтиля с наиболее высокими и из квинтиля с наиболее низкими концентрациями 11-дегидротромбоксана В2 в моче

Полученные результаты согласуются с крупными исследованиями и мета-анализами, в которых у пациентов с резистентностью к аспирину риск возникновения ОНМК по ишемическому типу и инфаркта миокарда выше, чем у пациентов, чувствительных к аспирину [14]. Риск возникновения данных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в разных исследованиях выше как в случае, если они рассматриваются как составляющие комбинированной конечной точки [14, 33, 66, 120], так и в качестве отдельных первичных конечных точек [119].

7.2. Сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей пациентов из подгрупп с наиболее низкими и наиболее высокими значениями уровня 11-дегидротромбоксана В2

При сравнительной оценке клинико-лабораторных показателей пациентов из подгрупп с наиболее низкими и наиболее высокими значениями уровня 11-

дегидротромбоксана В2, они были сопоставимы по индексу массы тела (ИМТ), гематокриту (НСТ), количеству тромбоцитов, MPV, PDW, PCT, фракции выброса левого желудочка, давлению в лёгочной артерии, уровню глюкозы натощак и общего холестерина, а также по СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI. Группы были различимы по конечно-систолическому размеру левого желудочка, АЧТВ, максимальному и обычному систолическому артериальному давлению (см. таблицу 9).

Таблица 9. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у пациентов из квартиля с наиболее высоким и наиболее низким уровнем 11-дегидротромбоксана В2 в моче

	Пациенты из квартиля с наиболее низкими концентрациями 11- дегидротромбоксана В2	Пациенты из квартиля с наиболее высокими концентрациями 11- дегидротромбоксана В2
ИМТ, кг/м ²	Me 30,80 [28,13 – 33,20]	Me 30,57 [26,17 – 34,58]
НСТ, %	40,74±4,91 [95% ДИ 38,51 – 42,98]	38,38±4,54 [95% ДИ 36,25 – 40,50]
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	Me 231 [194 – 256]	Me 237 [189 – 282]
MPV, фл	Me 9,00 [8,50 – 9,30]	Me 9,15 [8,80 – 9,65]
PDW, %	Me 16,20 [15,80 – 16,30]	Me 16,10 [15,95 – 16,25]
PCT, %	Me 0,21 [0,17 – 0,23]	Me 0,22 [0,19 – 0,25]
ФВ, %	Me 62,00 [61,00 – 68,15]	Me 63,00 [57,50 – 65,00]

Давление в лёгочной артерии, мм рт.ст.	Me 34,33 [26,00 – 45,00]	Me 32,00 [31,00 – 50,00]
Конечно- систолический размер левого желудочка, мм	Me 21,00 [20,00 – 28,50]*	Me 29,50 [26,75 – 35,75]*
Глюкоза, ммоль/л	Me 5,80 [5,40 – 6,20]	Me 6,30 [5,65 – 6,65]
Общий холестерин, ммоль/л	Me 5,34 [4,62 – 5,58]	Me 4,92 [3,89 – 5,51]
АЧТВ, сек	Me 33,50 [31,50 – 35,50]*	Me 29,90 [27,50 – 31,30]*
Максимальное систолическое АД, мм рт.ст.	188,50±23,23 [95% ДИ 177,63 – 199,37]*	208,10±18,40 [95% ДИ 199,72 – 216,47]*
Обычное систолическое АД, мм рт.ст	128,00±11,96 [95% ДИ 122,40 – 133,60]*	137,86±13,28 [95% ДИ 131,81 – 143,90]*
СКФ по СКД- ЕPI, мл/мин/1,73 м ²	Me 53,0 [44,5 – 59,0]	Me 52,2 [39,7 – 59,9]

Примечание: * - $p < 0,05$

Группы были различимы по конечно-систолическому размеру левого желудочка, АЧТВ, максимальному и обычному систолическому артериальному давлению. Пациенты из квартиля с высокими значениями 11-дегидротромбоксана В2 имели больший конечно-систолический размер левого желудочка по сравнению с пациентами из квартиля с низкими

значениями исследуемого метаболита, более высокий уровень систолического АД, как обычного, так и максимального, что подтверждается данными исследования В. Dołgowska et al., в котором пациентов с гипертонической болезнью уровень 11-дегидротромбоксана В2 в моче выше, чем у пациентов с нормальным артериальным давлением [121].

Кроме того, согласно полученным данным пациенты из квартиля с высокими значениями 11-дегидротромбоксана В2 имели более короткое АЧТВ, что может быть ассоциировано с повышенной активацией внутреннего пути свёртывания [6, 66].

8. Взаимосвязь уровня 11-дегидротромбоксана В2 с клинико-лабораторными показателями у пациентов с наиболее высокими и наиболее низкими концентрациями 11-дегидротромбоксана В2

В квартиле с наиболее низкой концентрацией 11-дегидротромбоксана В2 в моче 21 пациентов, из которых 14 женщин (67%) и 7 мужчин (33%).

Исходя из результатов анализа взаимосвязи уровня 11-дегидротромбоксана В2 с различными клинико-лабораторными показателями выявлены статистически значимые положительные корреляции:

- с гематокритом – умеренной силы (см. рис. 7),
- с концентрацией глюкозы натощак – заметной силы (см. рис. 8).

Полученные данные представлены в *таблице 10*.

Таблица 10. Клинико-лабораторные показатели, имеющие статистически значимые взаимосвязи с уровнем 11-дегидротромбоксана В2 в моче у пациентов из квартиля с наиболее низкими значениями

Показатель	Значение r	Значение p
НСТ	0,441	0,003
Глюкоза натощак, ммоль/л	0,581	0,007

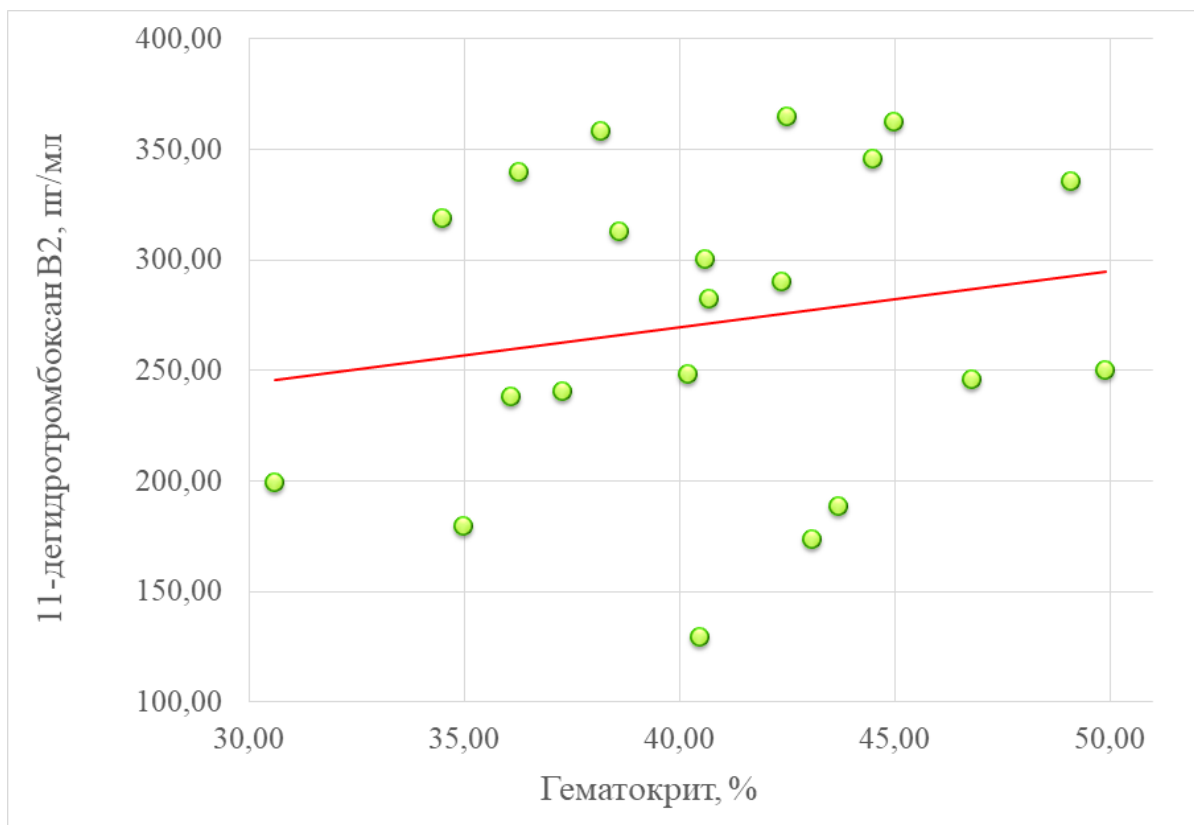


Рисунок 7 – Взаимосвязь между концентрацией 11-дегидротромбоксана В2 в моче и гематокрита

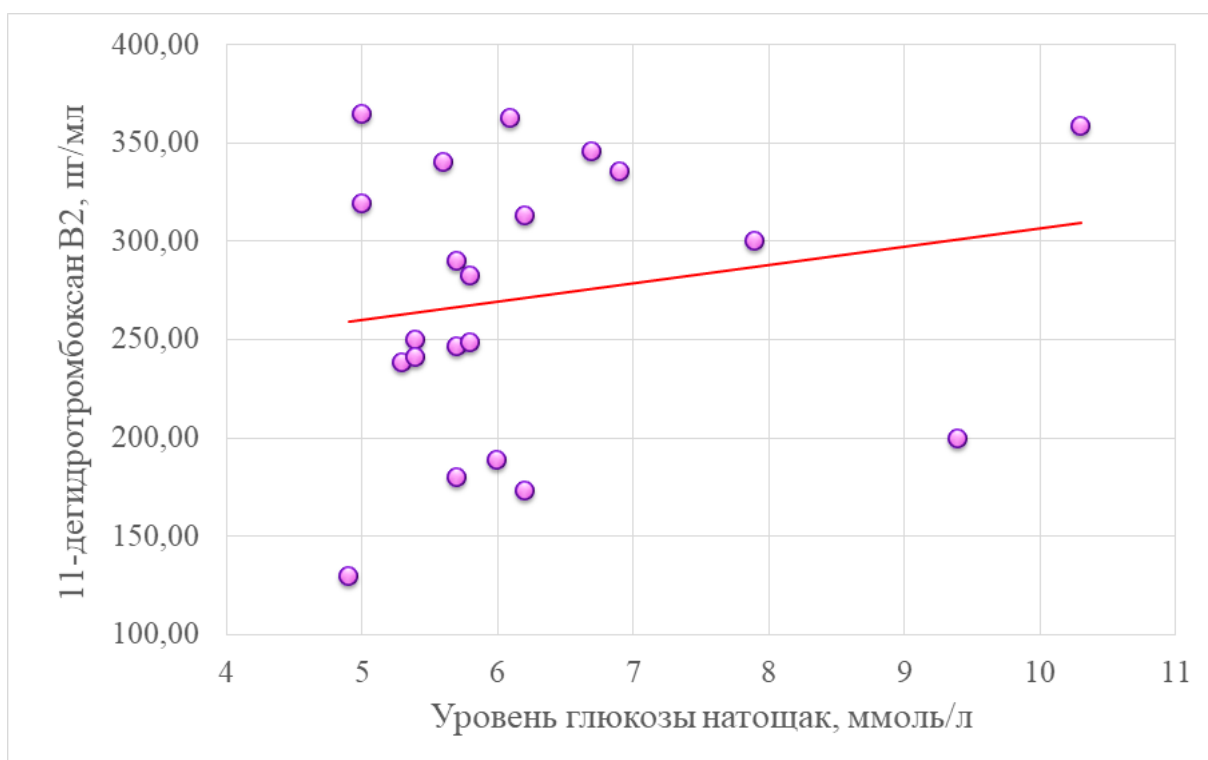


Рисунок 8 – Взаимосвязь между концентрацией 11-дегидротромбоксана В2 в моче и уровнем глюкозы натощак

Полученные результаты подтверждаются данными исследований, характеризующих гипергликемию как фактор риска резистентности к аспирину [66, 69, 97, 122]. Так, в исследовании F. Santilli et al. высокий уровень 11-дегидротромбоксана В2 наблюдался не только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, но и у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, что характеризует влияние гипергликемии на процесс биосинтеза тромбоксана А2 тромбоцитами и последующей их повышенной активацией [122].

В квартиле с наиболее высокими значениями 11-дегидротромбоксана В2 20 пациентов, из которых 3 мужчины (15%) и 17 женщин (85%). Избыточная масса тела наблюдается у 16 женщин и 1 мужчины ($p=0,046$).

При исследовании взаимосвязи уровня 11-дегидротромбоксана В2 с различными клинико-лабораторными показателями выявлены статистически значимые корреляции с показателями, представленными в таблице 11 (см. рис. 9, 10).

Таблица 11. Клинико-лабораторные показатели, имеющие статистически значимые взаимосвязи с уровнем 11-дегидротромбоксана В2 в моче у пациентов из квартиля с наиболее высокими значениями

Показатель	Значения r	Значения p
Давление в лёгочной артерии	0,847	0,016
РСТ	0,481	0,037
PLT	0,457	0,043
ФВ ЛЖ	-0,719	0,045

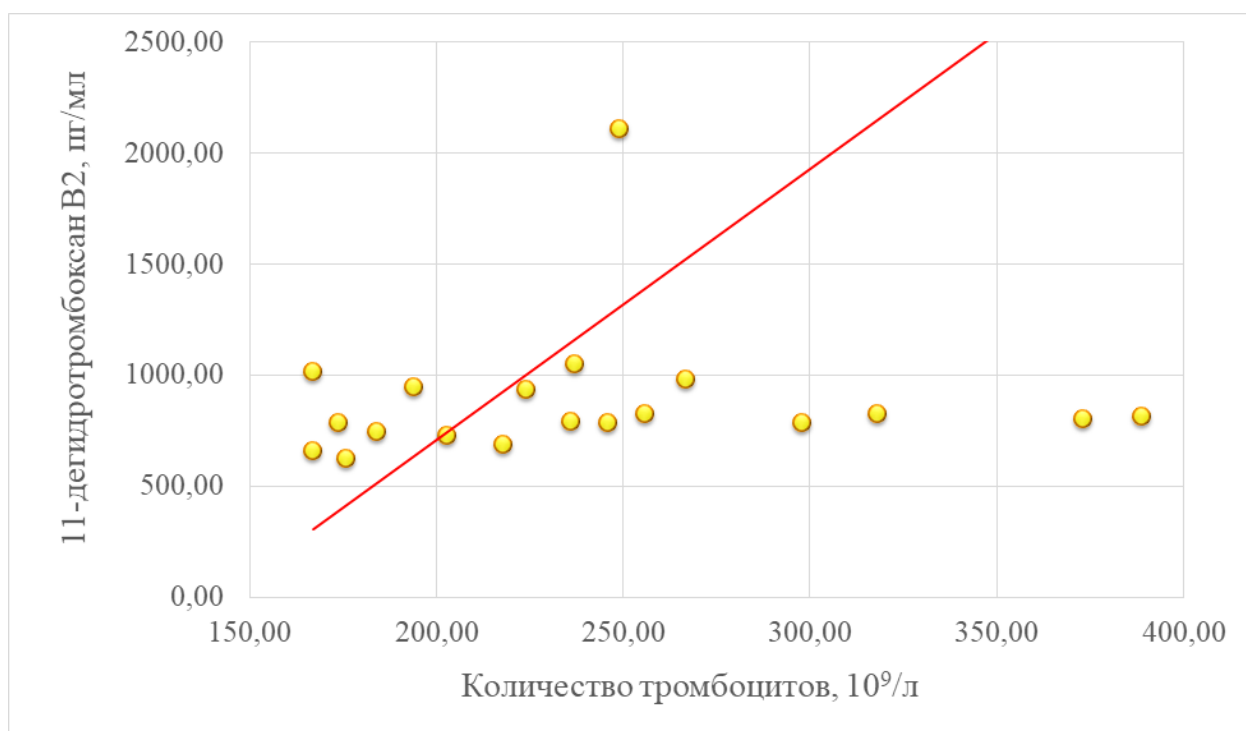


Рисунок 9 – Взаимосвязь между концентрацией 11-дегидротромбоксана В2 в моче и количеством тромбоцитов

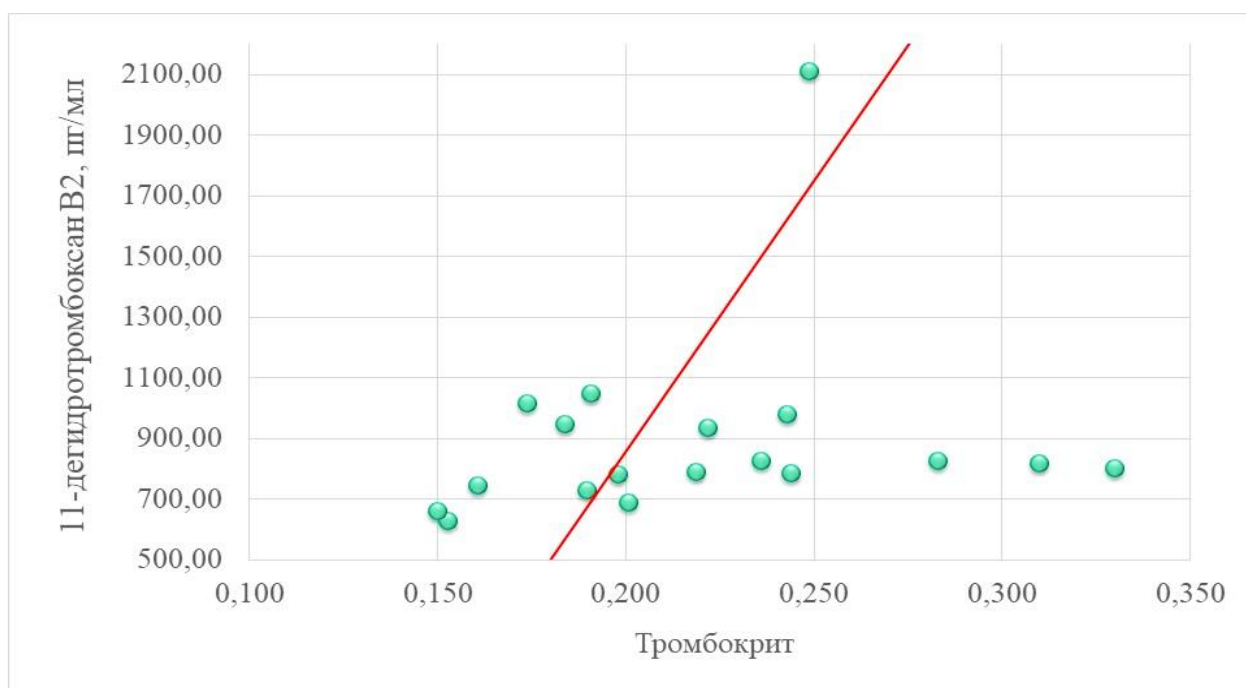


Рисунок 10 – Взаимосвязь между концентрацией 11-дегидротромбоксана В2 в моче и тромбокрит

Полученные данные согласуются с исследованием N. Kakouros et al., в котором уровень 11-дегидротромбоксана В2 в моче был ассоциирован со сниженной фракцией выброса левого желудочка у пациентов, перенёвших

АКШ [123]. Данные также согласуются с исследованием LTIMI, в котором высокие концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче при поступлении в стационар с диагнозом «острый коронарный синдром» в данном исследовании были ассоциированы со сниженной фракцией левого желудочка, с её дальнейшим снижением в течение года и с высокой кумулятивной частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за 1 год наблюдения [120].

9. Взаимосвязь уровня 11-дегидротромбоксана В2 с показателями липидного и углеводного обмена в подгруппах с наличием и отсутствием ожирения

Исследование взаимосвязи уровня 11-дегидротромбоксана В2 с показателями углеводного и липидного обмена показало наличие корреляционной связи умеренной силы между концентрацией 11-дегидротромбоксана В2 в моче и уровнем глюкозы натощак ($r_s=0,397$, $p=0,009$) в подгруппе пациентов с наличием ожирения (см. *рис. 11*). В контрольной группе корреляции между уровнем 11-дегидротромбоксана В2 и показателями липидного и углеводного обмена отсутствовали.

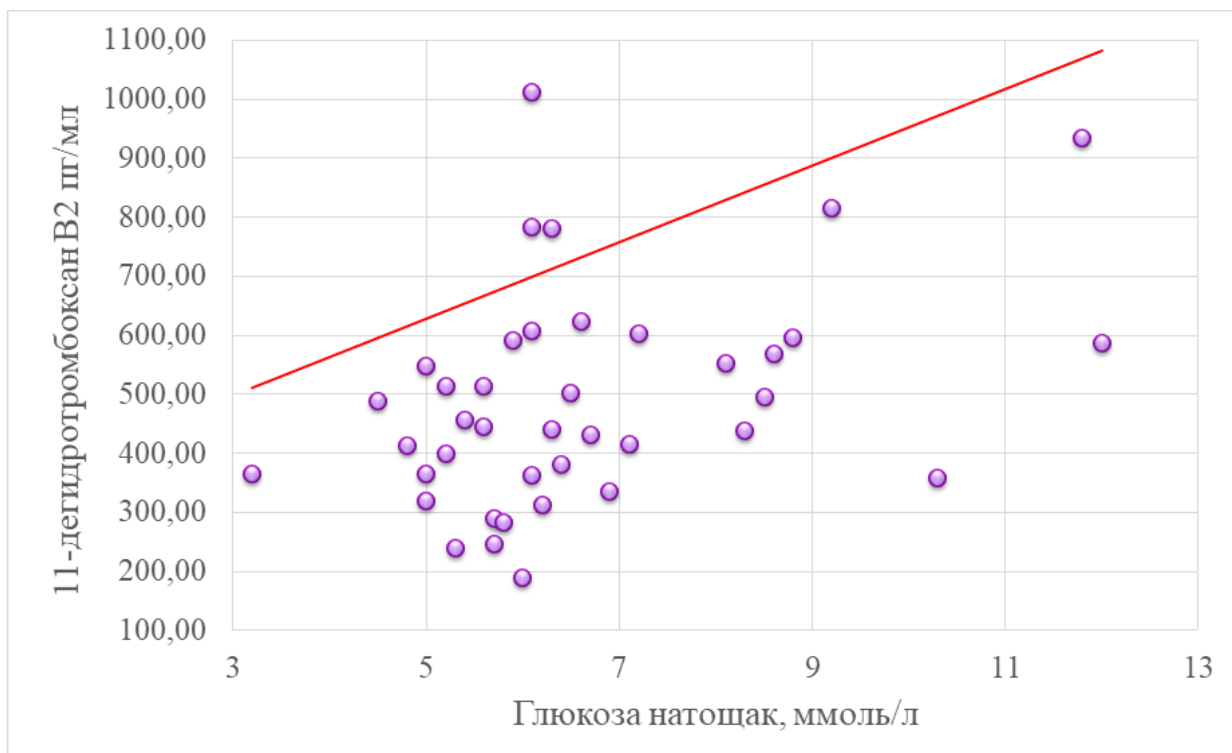


Рисунок 11 – Взаимосвязь между концентрацией 11-дегидротромбоксана В2 в моче и уровнем глюкозы натощак у подгруппы пациентов с ожирением

Полученные данные согласуются с данными исследований, оценивающих роль гипергликемии как фактора риска резистентности к аспирину [66, 69, 97, 122], в том числе и с исследованием D. T. Ertugrul *et al.*, которые продемонстрировали связь резистентности к аспирину с уровнем глюкозы натощак [88]. Ожирение также вносит вклад в формирование резистентности за счёт повышения оборота тромбоцитов, их избыточной активации, которая наблюдается у пациентов с ожирением ещё до начала лечения аспирином [79, 80]. Кроме того, избыток жировой ткани связан с изменением функции печени и изменением объёма распределения аспирина, что может значимо влиять на его биодоступность и, следовательно, эффективность [79-81].

10. Корреляции уровня 11-дегидротромбоксана В2 с клинико-лабораторными показателями в подгруппах пациентов с различным индексом массы тела (ИМТ)

Анализ данных для выявления значимых взаимосвязей концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче с клинико-лабораторными показателями

проводился в подгруппах пациентов с нормальной, избыточной массой тела, ожирением 1 степени и ожирением 3 степени. Подгруппы пациентов с дефицитной массой тела и ожирением 2 степени не были включены в анализ, так как пациентов с дефицитом массы тела в выборке не оказалось, а подгруппа пациентов с ожирением 2 степени содержала недостаточное для корреляционного анализа количество пациентов ($n=7$). Распределение пациентов по индексу массы тела представлено на рисунке 12.

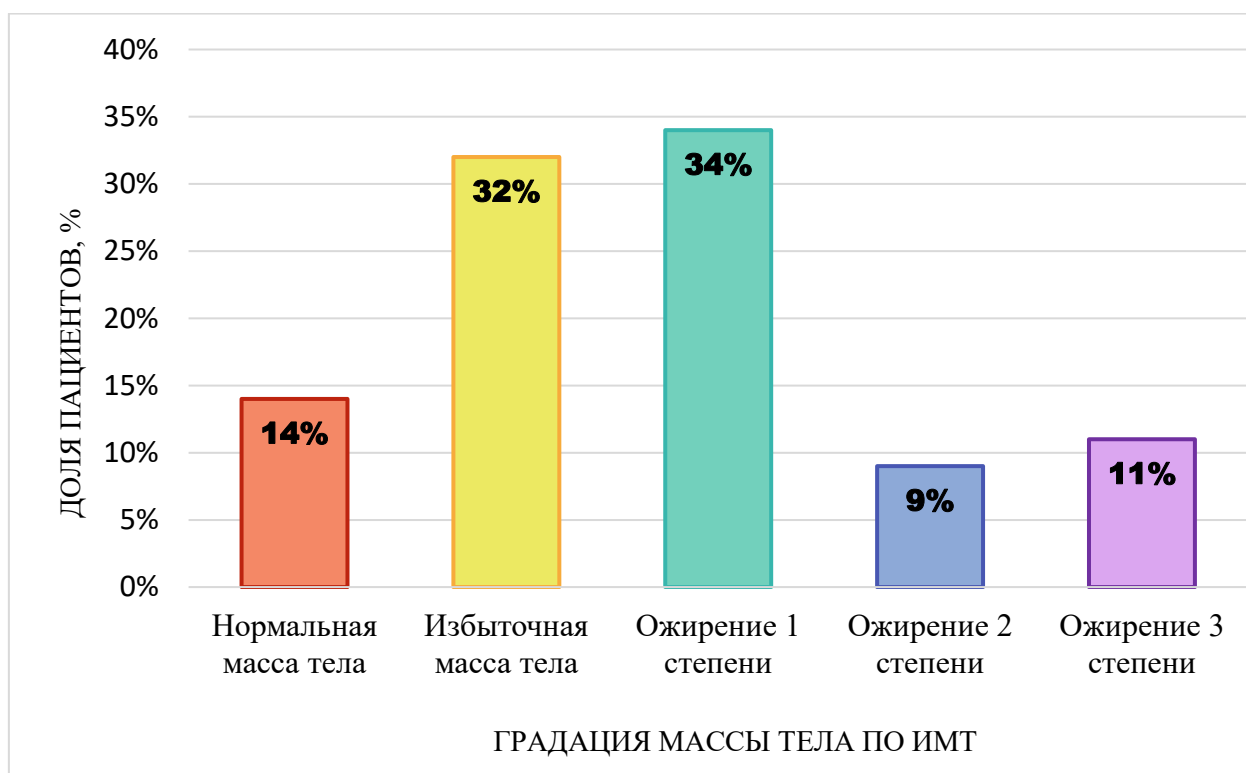


Рисунок 12 – Распределение пациентов по индексу массы тела

10.1. Корреляции концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в подгруппе пациентов с нормальной массой тела

Среди пациентов с нормальной массой тела были выявлены следующие корреляции 11-дегидротромбоксана В2 в моче с:

- окружностью талии – заметной силы;
- окружностью бёдер и ИММЛЖ – высокой силы.

Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12. Клинико-лабораторные показатели, имеющие статистически значимые взаимосвязи с уровнем 11-дегидротромбоксана В2 в моче у пациентов с нормальной массой тела.

Показатель	Значение rs	Значение p
ОБ	0,726	0,007
ОТ	0,627	0,029
ИММЛЖ	0,714	0,047

Подгруппа пациентов с нормальной массой тела является единственной среди всех исследуемых подгрупп, в которой обнаружены корреляционные связи между концентрацией 11-дегидротромбоксана В2 и антропометрическими параметрами (ОТ, ОБ).

Взаимосвязь уровня 11-дегидротромбоксана В2 в моче и ИММЛЖ в научной литературе не описывается, однако можно предположить влияние фактора длительно манифестирующей артериальной гипертензии, которая ассоциирована с повышением концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче.

10.2. Корреляции концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в подгруппе пациентов с избыточной массой тела

Среди пациентов с избыточной массой тела были выявлены следующие корреляции 11-дегидротромбоксана В2 в моче с:

- Скоростью оседания эритроцитов – умеренной силы;
- КСР ЛЖ – заметной силы.

Данные представлены в *таблице 13*.

Таблица 13. Клинико-лабораторные показатели, имеющие статистически значимые взаимосвязи с уровнем 11-дегидротромбоксана В2 в моче у пациентов с избыточной массой тела.

Показатель	Значение rs	Значение p
СОЭ	0,347	0,019
КСР ЛЖ	0,648	0,019

Взаимосвязь уровня 11-дегидротромбоксана В2 и СОЭ в научной литературе не описывается, однако можно предположить, что избыточная масса тела провоцирует развитие хронического воспаления, в результате которого усиливается перекисное окисление липидов и агрегация тромбоцитов за счёт повышения синтеза медиаторов воспаления.

10.3. Корреляции концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в подгруппе пациентов с ожирением 1 степени

Среди пациентов с ожирением 1 степени были выявлены следующие корреляции 11-дегидротромбоксана В2 в моче с:

- Количеством тромбоцитов – умеренной силы;
- Тромбокритом – умеренной силы.

Данные представлены в *таблице 14*.

Таблица 14. Клинико-лабораторные показатели, имеющие статистически значимые взаимосвязи с уровнем 11-дегидротромбоксана В2 в моче у пациентов с ожирением 1 степени.

Показатель	Значение rs	Значение p
PCT	0,498	0,008
PLT	0,427	0,023

Полученные данные согласуются с данными исследований, которые характеризуют ожирение как состояние, ассоциированное с повышенным

оборотом тромбоцитов. Это приводит к тому, что ЦОГ-1 в свежих тромбоцитах, быстро и непрерывно высвобождающихся в кровоток, не подавляется низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, в результате чего наблюдается повышенная реактивность тромбоцитов на фоне терапии аспирином [6, 11].

10.4. Корреляции концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в подгруппе пациентов с ожирением 3 степени

Среди пациентов с ожирением 3 степени были выявлены следующие корреляции 11-дегидротромбоксана В2 в моче с:

- Средним объёмом тромбоцитов – высокой силы;
- Количеством тромбоцитов – отрицательная корреляция высокой силы.

Данные представлены в *таблице 15*.

Таблица 15. Клинико-лабораторные показатели, имеющие статистически значимые взаимосвязи с уровнем 11-дегидротромбоксана В2 в моче у пациентов с ожирением 3 степени.

Показатель	Значение rs	Значение p
MPV	0,833	0,010
PLT	-0,714	0,047

Средний объём тромбоцита (MPV) на сегодняшний день является одним из маркёров повышенной реактивности тромбоцитов [69]. Увеличение MPV, по данным литературы, является прогностическим фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [76, 77]. Одно из объяснений заключается в образовании тромбоцитов большого размера в красном костном мозге при повышении оборота тромбоцитов, связанного в том числе и с ожирением. При этом образующиеся тромбоциты обладают повышенной реактивностью, что приводит к недостаточному действию антиагрегантов, в частности аспирина [124].

Полученные данные демонстрируют, что статистически значимые корреляционные связи между концентрацией 11-дегидротромбоксана В2 в моче и количеством тромбоцитов, а также тромбоцитарными индексами (MPV, PCT) наблюдаются у пациентов с ожирением, в то время как у пациентов с нормальной и избыточной массой тела такие связи не наблюдаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день понятие резистентности к аспирину является предметом многочисленных исследований и активного обсуждения в научной литературе, однако до сих пор не имеет общепринятого определения. Изучено большое количество факторов риска невосприимчивости к аспирину, но их клиническое значение несомненно требует дальнейшего изучения. Данные о распространённости резистентности к терапии ацетилсалициловой кислотой переменчивы и зачастую противоречивы в связи с особенностями используемых лабораторных методов и отсутствием единых критериев диагностики.

В ходе проведённого исследования, включающего 82 пациентов с ишемической болезнью сердца на терапии аспирином, распространённость резистентности к аспирину, выражаемая в повышенной концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче, составила 9%. У пациентов из подгруппы с наиболее высокими значениями 11-дегидротромбоксана В2 в моче чаще встречались инфаркт миокарда и ОНМК по ишемическому типу в анамнезе, по сравнению с пациентами из подгруппы с наиболее низкими значениями. Также в различных подгруппах пациентов было продемонстрировано наличие корреляций между концентрацией 11-дегидротромбоксана В2 в моче и другими клинико-лабораторными показателями: количеством тромбоцитов, РСТ, MPV, гематокритом, СОЭ, уровнем глюкозы натощак, ИММЛЖ, КСР ЛЖ, давлением в лёгочной артерии, ФВ ЛЖ.

Недостаточная изученность сопоставимости результатов методов, оценивающих функцию тромбоцитов, свидетельствует о необходимости дальнейших исследований. Актуальными также остаются вопросы персонализированного подхода к назначению антиагрегантной терапии и использования концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче как прогностического маркера неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

ВЫВОДЫ

1. По результатам определения концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче распространённость резистентности к аспирину в исследуемой группе пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца составила 9%.
2. В подгруппах пациентов с ожирением и сахарным диабетом для женщин с ишемической болезнью сердца были характерны более высокие концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче по сравнению с мужчинами.
3. Статистически значимая положительная корреляционная связь уровня 11-дегидротромбоксана В2 с уровнем глюкозы натощак наблюдалась только у пациентов с ожирением. Взаимосвязей между концентрацией исследуемого маркера и показателями липидного обмена выявлено не было.
4. Для пациентов из квартиля с наиболее высокими уровнями 11-дегидротромбоксана В2 в моче по сравнению с пациентами, имеющими наиболее низкие его уровни, было более характерно наличие в анамнезе ОНМК по ишемическому типу и инфаркт миокарда, в то время как стенокардия напряжения, сахарный диабет 2 типа и ожирение встречались с сопоставимой частотой.
5. В подгруппе пациентов из квартиля с наиболее низкими значениями 11-дегидротромбоксана В2 наблюдались статистически значимые положительные корреляционные связи с уровнем глюкозы натощак и гематокритом. У пациентов из квартиля с наиболее высокими значениями исследуемого метаболита наблюдались положительные корреляции с количеством тромбоцитов, тромбокритом и давлением в лёгочной артерии и отрицательная корреляция с фракцией выброса левого желудочка.
6. Взаимосвязь концентрации 11-дегидротромбоксана В2 с другими клинико-лабораторными показателями была неодинаковой у пациентов

с различными градациями индекса массы тела. В частности, корреляционные связи с показателями эхокардиографии наблюдались только у пациентов без ожирения, а корреляционные связи с тромбоцитарными индексами (тромбокрит, средний объём тромбоцита) и количеством тромбоцитов – только в подгруппах пациентов с ожирением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The top 10 causes of death [Electronic resource] : fact sheets // World Health Organization : [site]. — Режим доступа : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. (Дата обращения: 05.02.2021)
2. Демография [Электронный ресурс] : официальная статистика // Федеральная служба государственной статистики (Росстат) : [сайт]. — Режим доступа : <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. (Дата обращения: 05.02.2021)
3. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., Buring J., Hennekens C., Kearney P., Meade T., Patrono C., Roncaglioni M.C., Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet*. — 2009. — №373(9678). — С. 1849–1860, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
4. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B., Howard G., Pearson T.A., Rothwell P.M., Ruilope L.M., Tendera M., Tognoni G., & ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. — 2018. — №392(10152). — С. 1036–1046, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
5. Christiansen M., Grove E.L., Hvas A.M. Primary Prevention of Cardiovascular Events with Aspirin: Toward More Harm than Benefit-A Systematic Review and Meta-Analysis // *Semin Thromb Hemost*. — 2019. — №45(5). — С. 478-489, doi: 10.1055/s-0039-1687905.
6. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance // *Lancet*. — 2006. — №367(9510). — С. 606-617, doi: 10.1016/s0140-6736(06)68040-9.
7. Fitzgerald R., Pirmohamed M. Aspirin resistance: effect of clinical, biochemical and genetic factors // *Pharmacol Ther*. — 2011. — №130(2). — С. 213–225, doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.011.

8. Grinstein J., Cannon C.P. Aspirin resistance: current status and role of tailored therapy // Clin Cardiol. — 2012. — №35(11). — C. 673-681, doi: 10.1002/clc.22031.
9. Kasotakis G., Pipinos I.I., Lynch T.G. Current evidence and clinical implications of aspirin resistance // J Vasc Surg. — 2009. — №50(6). — C. 1500–1510, doi: 10.1016/j.jvs.2009.06.023.
10. Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy // Nat. Rev. Drug Discov. — 2003. — №2(1). — C. 15-28, doi: 10.1038/nrd985.
11. Floyd C.N., Ferro A. Mechanisms of aspirin resistance // Pharmacol Ther. — 2014. — №141(1). — C. 69-78, doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.08.005.
12. Lordkipanidzé M. Platelet Function Tests // Semin Thromb Hemost. — 2016. — №42(03). — C. 258-267, doi: 10.1055/s0035-1564834.
13. Papathanasiou A., Goudevenos J., Tselepis A.D. Aspirin resistance in cardiovascular disease: pathogenesis, diagnosis and clinical impact // Curr Pharm Des. — 2009. — №15(10). — C. 1085-1094, doi: 10.2174/138161209787846964.
14. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I., Johnston M., Yi Q., Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events // Circulation. — 2002. — №105(14). — C. 1650–1655, doi: 10.1161/01.CIR.0000013777.21160.07.
15. Awtry E.H., Loscalzo J. Aspirin // Circulation. — 2000. — №101(10). — C. 1206–1218, doi: 10.1161/01.CIR.101.10.1206.
16. Fitzgerald D.J., Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. — 2007. — C. 114–120, doi: 10.1182/asheducation-2007.1.114.
17. Patrono C. Aspirin. // Platelets (Fourth Edition) / ed. by Alan D. Michelson [Electronic resource] — 2019. — C. 921–936, doi: 10.1016/B978-0-12-813456-6.00050-3.

18. Weber A.A., Przytulski B., Schanz A., Hohlfeld T., Schrör K. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach // *Platelets*. — 2002. — №13(1). — C. 37-40, doi: 10.1080/09537100120104890.
19. Schwartz K.A. Aspirin resistance: a clinical review focused on the most common cause, noncompliance // *Neurohospitalist*. — 2011. — №1(2). — C. 94-103, doi: 10.1177/1941875210395776.
20. Dawson J., Quinn T., Rafferty M., Higgins P., Ray G., Lees K.R., Walters M.R. Aspirin resistance and compliance with therapy // *Cardiovasc Ther*. — 2011. — №29(5). — C. 301–307, doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00188.x.
21. Hally K.E., La Flamme A.C., Larsen P.D., Harding S.A. Platelet Toll-like receptor (TLR) expression and TLRmediated platelet activation in acute myocardial infarction // *Thromb Res*. — 2017. — 158. — C. 8-15, doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.031.
22. O'Donnell C.J., Larson M.G., Feng D., Sutherland P.A., Lindpaintner K., Myers R.H., D'Agostino R.A. Levy, D., Tofler G.H.; Framingham Heart Study. Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: the Framingham heart study // *Circulation*. — 2001. — №103(25). — C. 3051-3056, doi: 10.1161/01.cir.103.25.3051.
23. Ferreira M., Freitas-Silva M., Assis J., Pinto R., Nunes J.P., Medeiros R. The emergent phenomenon of aspirin resistance: insights from genetic association studies // *Pharmacogenomics*. — 2020. — №21(2). — C. 125–140, doi: 10.2217/pgs-2019-0133.
24. Cambria-Kiely J.A., Gandhi P.J. Aspirin resistance and genetic polymorphisms // *J Thromb Thrombolysis*. — 2002. — №14(1). — C. 51–58, doi: 10.1023/A:1022066305399.
25. Goodman T., Ferro A., Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review // *Brit J Clin Pharmacol*. — 2008. — №66(2). — C. 222–232, doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03183.x.

26. Patrignani P., Tacconelli S., Bruno A., Sostres C., Lanas A. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Exp Rev Clin Pharmacol.* — 2011. — №4(5). — C. 605–621, doi: 10.1586/ecp.11.36.
27. Greig G.M., Francis D.A., Falgout J.P., Ouellet M., Percival M.D., Roy P., Bayly C., Mancini J.A., O'Neill G.P. The interaction of arginine 106 of human prostaglandin G/H synthase-2 with inhibitors is not a universal component of inhibition mediated by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Mol Pharmacol.* — 1997. — №52(5). — C. 829–838, doi: 10.1124/mol.52.5.829.
28. Gengo F.M., Rubin L., Robson M., Rainka M., Gengo M.F., Mager D.E., Bates V. Effects of Ibuprofen on the Magnitude and Duration of Aspirin's Inhibition of Platelet Aggregation: Clinical Consequences in Stroke Prophylaxis // *J Clin Pharmacol.* — 2008. — №48(1). — C. 117-122, doi: 10.1177/0091270007310379.
29. Angiolillo D.J., Weisman S.M. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen // *Am J Cardiovasc Drugs.* — 2017. — №17(2). — C. 97-107, doi: 10.1007/s40256-016-0200-5.
30. Elliott M.A. The Aspirin-NSAID Interaction: More Data, But a Lack of Clarity Remains // *J Am Coll Cardiol.* — 2018; — №71(16). — C. 1752-1754, doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.034.
31. Rainsford K.D. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety // *Inflammopharmacol.* — 2009. — №17(6). — C. 275-342, doi: 10.1007/s10787-009-0016-x.
32. MacDonald T.M., Wei L. Is there an Interaction between the Cardiovascular Protective Effects of Low-Dose Aspirin and Ibuprofen? // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* — 2006. — №98(3). — C. 275-280, doi: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto371.x.
33. Charlot M., Grove E.L., Hansen P.R., Olesen J.B., Ahlehoff O., Selmer C., Lindhardsen J., Madsen J.K., Køber L., Torp-Pedersen C., Gislason G.H. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated

- patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study // *BMJ*. — 2011. — №342. — d2690, doi: 10.1136/bmj.d2690.
34. Giraud M.N., Sanduja S.K., Felder T.B., Illich P.A., Dial E.J., Lichtenberger L.M. Effect of omeprazole on the bioavailability of unmodified and phospholipid-complexed aspirin in rats // *Aliment Pharmacol Ther*. — 1997. — №11(5). — C. 899-906, doi: 10.1046/j.1365-2036.1997.00216.x.
 35. Bhatt D.L., Grosser T., Dong J.F., Logan D., Jeske W., Angiolillo D.J., Frelinger A.L. 3rd, Lei L., Liang J., Moore J.E., Cryer B., Marathi U. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus // *J Am Coll Cardiol*. — 2017. — №69(6). — C. 603-612, doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.050.
 36. Haastrup P.F., Grønlykke T., Jarbøl D.E. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. — 2015. — №116(3). — C. 212-215, doi: 10.1111/bcpt.12362.
 37. Cox D., Fitzgerald D.J. Lack of Bioequivalence Among Low-dose, Enteric-coated Aspirin Preparation // *Clin. Pharmacol Ther*. — 2018. — №103(6). — C. 1047-1051, doi: 10.1002/cpt.874.
 38. Al-Khadra A.S., Salem D.N., Rand W.M., Udelson J.E., Smith J.J., Konstam M.A. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial // *J Am Coll Cardiol*. — 1998. — №31(2). — C. 419-425, doi: 10.1016/s0735-1097(97)00502-0.
 39. Latini R., Tognoni G., Maggioni A.P., Baigent C., Braunwald E., Chen Z.M., Collins R., Flather M., Franzosi M.G., Kjeldsen S., Køber L., Liu L.S., Peto R., Pfeffer M., Pizzetti F., Santoro E., Sleight P., Swedberg K., Tavazzi L., Wang W., Yusuf S. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group // *J Am Coll Cardiol*. — 2000. — №35(7). — C. 1801-1807, doi: 10.1016/s0735-1097(00)00638-0.

40. Cleland J.G., Findlay I., Jafri S., Sutton G., Falk R., Bulpitt C., Prentice C., Ford I., Trainer A., Poole-Wilson P.A. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. // *Am Heart J.* — 2004. — №148(1). — C. 157-164, doi: 10.1016/j.ahj.2004.03.010.
41. Levy P.D., Nandyal D., Welch R.D., Sun J.L., Pieper K., Ghali J.K., Fonarow G.C., Gheorghiade M., O'Connor C.M. Does aspirin use adversely influence intermediate-term postdischarge outcomes for hospitalized patients who are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers? Findings from Organized Program to Facilitate Life-Saving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) // *American Heart Journal.* — 2010. — №159(2). — C. 222–230.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2009.11.009.
42. Gawrys J., Gawrys K., Szahidewicz-Krupska E., Derkacz A., Mochol J., Doroszko A. Interactions between the Cyclooxygenase Metabolic Pathway and the Renin-Angiotensin-Aldosterone Systems: Their Effect on Cardiovascular Risk, from Theory to the Clinical Practice // *Biomed Res Int.* — 2018. — 2018:7902081, doi: 10.1155/2018/7902081.
43. Guo J., Wang J., Feng J. Aspirin resistance mediated by oxidative stress-induced 8-Isoprostaglandin F2 // *J Clin Pharm Ther.* — 2019. — №44(5). — C. 823-828, doi: 10.1111/jcpt.12838.
44. Chamorro A. TP receptor antagonism: a new concept in atherothrombosis and stroke prevention // *Cerebrovasc Dis.* — 2009. — №27(3). — C. 20-27. doi: 10.1159/000209262.
45. Van't Erve T.J., Lih F.B., Jelsema C., Deterding L.J., Eling T.E., Mason R.P., Kadiiska M.B. Reinterpreting the best biomarker of oxidative stress: The 8-isoprostaglandin F2 α /prostaglandin F2 α ratio shows complex origins of lipid peroxidation biomarkers in animal models // *Free Radic Biol Med.* — 2016. №95. — C. 65-73, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.001.

46. Ritchie R.H., Drummond G.R., Sobey C.G., De Silva T.M., Kemp-Harper B.K. The opposing roles of NO and oxidative stress in cardiovascular disease // Pharmacol Res. — 2017. — №116. С. 57-69, doi: 10.1016/j.phrs.2016.12.017.
47. Choi S., Liu X., Pan Z. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases // Acta Pharmacol Sin. — 2018. — №39(7). — С. 1120-1132, doi: 10.1038/aps.2018.25.
48. Schwedhelm E., Bierend A., Maas R., Trinks R., Kom G.D., Tsikas D., Böger R.H. Redox-generated isoprostanes are associated with residual platelet activity in aspirin-treated patients with stable coronary heart disease // J Thromb Haemost. — 2010. — №8(12). — С. 2662-2670, doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04117.x.
49. Kasmeridis C., Apostolakis S., Lip G.Y. Aspirin and aspirin resistance in coronary artery disease // Curr Opin Pharmacol. — 2013. — №13(2). — С. 242-250, doi: 10.1016/j.coph.2012.12.004.
50. Практическая и лабораторная гематология / Льюис С.М., Бэйн Б., Бэйтс И. ; пер. с англ. под ред. А.Г.Румянцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 672 с.
51. Сулимов В.А., Мороз Е.В. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся elective стентированию коронарных артерий // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2012. — №8(1). — С. 23-30, doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-1-23-30.
52. Mansouritorghabeh H., de Laat B., Roest M. Current methods of measuring platelet activity: pros and cons // Blood Coagul Fibrinolysis. — 2020. — №31(7). — С. 426-433, doi: 10.1097/MBC.0000000000000941.
53. Sahli S.D., Rössler J., Tscholl D.W., Studt J.D., Spahn D. R., Kaserer A. Point-of-Care Diagnostics in Coagulation Management // Sensors (Basel). — 2020. — №20(15). — 4254, doi: 10.3390/s20154254.
54. Paniccia R., Priora R., Liotta A.A., Abbate R.. Platelet function tests: a comparative review // Vasc Health Risk Manag. — 2015. — №11. — С. 133-148, doi: 10.2147/VHRM.S44469.

55. von Beckerath N., Pogatsa-Murray G., Wiecezorek A., Sibbing D., Schömig A., Kastrati A. Correlation of a new point-of-care test with conventional optical aggregometry for the assessment of clopidogrel responsiveness // *Thromb Haemost.* — 2006. — №95(5). — С. 910-911, doi: 10.1160/th06-01-0046.
56. Schultz-Lebahn A., Skipper M.T., Hvas A.M., Larsen O.H. Optimized tool for evaluation of platelet function measured by impedance aggregometry // *Platelets.* — 2020; — С. 1-4, doi: 10.1080/09537104.2020.1809644.
57. Воробьёва И.И. Современные методы оценки функции тромбоцитов и их клиническое значение у больных с острым коронарным синдромом // *Креативная кардиология.* — 2012. — №1. — С. 50-63.
58. Luddington R.J. Thrombelastography/thromboelastometry // *Clin Lab Haematol.* — 2005. — №27(2). — С. 81-90, doi: 10.1111/j.1365-2257.2005.00681.x.
59. Dias J.D., Haney E.I., Mathew B.A., Lopez-Espina C.G., Orr A.W., Popovsky M.A. New-Generation Thromboelastography: Comprehensive Evaluation of Citrated and Heparinized Blood Sample Storage Effect on Clot-Forming Variables // *Arch Pathol Lab Med.* — 2017. №141(4). — С. 569-577, doi: 10.5858/arpa.2016-0088-OA.
60. Gurbel P.A., Bliden K.P., Tantry U.S., Monroe A.L., Muresan A.A., Brunner N.E., Lopez-Espina C.G., Delmenico P.R., Cohen E., Raviv G., Haugen D.L., Ereth M.H. First report of the point-of-care TEG: A technical validation study of the TEG-6S system // *Platelets.* — 2016. — №27(7). — С. 642-649, doi: 10.3109/09537104.2016.1153617.
61. Gorog D.A., Becker R.C. Point-of-care platelet function tests: relevance to arterial thrombosis and opportunities for improvement // *J Thromb Thrombolysis.* — 2021. — №51(1). — С. 1-11, doi: 10.1007/s11239-020-02170-z.
62. Favalaro E.J. Clinical utility of closure times using the platelet function analyzer-100/200 // *American Journal of Hematology.* — 2017. — №92(4). — С. 398–404, doi: 10.1002/ajh.24620.

63. Roberts L.J. 2nd, Sweetman B.J., Oates J.A. Metabolism of thromboxane B2 in man. Identification of twenty urinary metabolites // *J Biol Chem.* — 1981. — №256(16). — C. 8384-8393.
64. Awtry E.H., Loscalzo J. Aspirin // *Circulation.* — 2000. — №101(10). — C. 1206-1218, doi: 10.1161/01.cir.101.10.1206.
65. McCullough P.A., Vasudevan A., Sathyamoorthy M., Schussler J.M., Velasco C.E., Lopez L.R., Swift C., Peterson M., Bennett-Firmin J., Schiffmann R., Bottiglieri T. Urinary 11-Dehydro-Thromboxane B2 and Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease // *Am J Cardiol.* — 2017. — №119(7). — C. 972-977, doi: 10.1016/j.amjcard.2016.12.004.
66. Eikelboom J.W., Hankey G.J., Thom J., Bhatt D.L., Steg P.G., Montalescot G., Johnston S.C., Steinhubl S.R., Mak K.H., Easton J.D., Hamm C., Hu T., Fox K.A., Topol E.J.; Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) Investigators. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk // *Circulation.* — 2008. — №118(17). — C. 1705-1712, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768283.
67. Vasudevan A., Bottiglieri T., Tecson K.M., Sathyamoorthy M., Schussler J.M., Velasco C.E., Lopez L.R., Swift C., Peterson M., Bennett-Firmin J., Schiffmann R., McCullough P.A. Residual thromboxane activity and oxidative stress: influence on mortality in patients with stable coronary artery disease // *Coron Artery Dis.* — 2017. — №28(4). — C. 287-293. doi: 10.1097/MCA.0000000000000461.
68. Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S., Buchanan M.R. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* — 2008. — №336(7637). — C. 195-198, doi: 10.1136/bmj.39430.529549.BE.
69. Bobescu E., Covaciu A., Rus H., Radoi M., Badea M., Moga S.N., Benza V., Marceanu L.G. Correlation of Cardiovascular Risk Factors and Biomarkers With

- Platelet Reactivity in Coronary Artery Disease // *Am J Ther.* — 2019. — №26(5). — C. 563-569, doi: 10.1097/MJT.0000000000000869.
70. Poston R.S., Gu J., Brown J.M., Gammie J.S., White C., Nie L., Pierson R.N. 3rd, Griffith B.P. Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 2006. — №131(1). — C.122-130, doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.08.058.
 71. Yilmaz M.B., Balbay Y., Caldir V., Ayaz S., Guray Y., Guray U., Korkmaz S. Late saphenous vein graft occlusion in patients with coronary bypass: possible role of aspirin resistance // *Thromb Res.* — 2005. — №115(1-2). — C. 25-29, doi: 10.1016/j.thromres.2004.07.004.
 72. Wang Z., Gao F., Men J., Ren J., Modi P., Wei M. Aspirin resistance in off-pump coronary artery bypass grafting // *Eur J Cardiothorac Surg.* — 2012. — №41(1). — C. 108-112, doi: 10.1016/j.ejcts.2011.04.021.
 73. Zimmermann N., Gams E., Hohlfeld T. Aspirin in coronary artery bypass surgery: new aspects of and alternatives for an old antithrombotic agent // *Eur J Cardiothorac Surg.* — 2008. — №34(1). — C. 93-108, doi: 10.1016/j.ejcts.2008.03.023.
 74. Kuliczowski W., Golanski R., Bijak M., Boryczka K., Kaczmarek J., Watala C., Golanski J. Relationship between high on aspirin platelet reactivity and oxidative stress in coronary artery by-pass grafted patients // *Blood Coagul Fibrinolysis.* — 2016. — №27(2). — C. 151-155, doi: 10.1097/MBC.0000000000000396.
 75. Chu S.G., Becker R.C., Berger P.B., Bhatt D.L., Eikelboom J.W., Konkle B., Mohler E.R., Reilly M.P., Berger J.S.. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis // *J Thromb Haemost.* — 2010. — №8(1). — C. 148-156, doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x.
 76. Chang H.Y., Hsu L.W., Lee C.H., Lin C.C., Huang C.W., Chen P.W., Yang P.K., Hsueh Y.C., Liu P.Y. Impact of Platelet Volume on the Clinical Outcomes of

- Patients with Acute Coronary Syndrome // *Acta Cardiol Sin.* — 2019. — №35(6). — C. 563-570, doi: 10.6515/ACS.201911_35(6).20190423B.
77. Martin J.F., Bath P.M., Burr M.L. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction // *Lancet.* — 1991. — №338(8780). — C. 1409-1411, doi:10.1016/0140-6736(91)92719-i.
78. McCullough P.A., Vasudevan A., Lopez L.R., Swift C., Peterson M., Bennett-Firmin J., Schiffmann R., Bottiglieri T. Oxidative stress reflected by increased F2-isoprostanes is associated with increasing urinary 11-dehydro thromboxane B2 levels in patients with coronary artery disease // *Thromb Res.* — 2016. — №148. — C. 85-88, doi: 10.1016/j.thromres.2016.10.022.
79. Patrono C., Rocca B. Measurement of Thromboxane Biosynthesis in Health and Disease // *Front Pharmacol.* — 2019. — №10. — 1244, doi: 10.3389/fphar.2019.01244.
80. Rocca B., Fox K.A.A., Ajjan R.A., Andreotti F., Baigent C., Collet J.P., Grove E.L., Halvorsen S., Huber K., Morais J., Patrono C., Rubboli A., Seljeflot I., Sibbing D., Siegbahn A., Ten Berg J., Vilahur G., Verheugt F.W.A., Wallentin L., Weiss T.W., Wojta J., Storey R.F. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis // *Eur Heart J.* — 2018. — №39(19). — C. 1672-1686f, doi: 10.1093/eurheartj/ehy066.
81. Rothwell P.M., Cook N.R., Gaziano J.M., Price J.F., Belch J.F.F., Roncaglioni M.C., Morimoto T., Mehta Z. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials // *Lancet.* — 2018. — №392(10145). — C. 387-399, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4.
82. Bordeaux B.C., Qayyum R., Yanek L.R., Vaidya D., Becker L.C., Faraday N., Becker D.M. Effect of obesity on platelet reactivity and response to low-dose aspirin // *Prev Cardiol.* — 2010. — №13(2). — C. 56-62, doi: 10.1111/j.1751-7141.2009.00058.x.

83. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus // *Acta Pharmacol Sin.* — 2018. — №39(7). — C. 1176-1188, doi: 10.1038/aps.2018.40.
84. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis // *Atherosclerosis.* — 2006; — №189(1). — C. 47–60, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.003.
85. Liberale L., Bonaventura A., Vecchiè A., Casula M., Dallegri F., Montecucco F., Carbone F. The Role of Adipocytokines in Coronary Atherosclerosis // *Curr Atheroscler Rep.* — 2017. — №19(2). — 10, doi: 10.1007/s11883-017-0644-3.
86. Davì G., Guagnano M.T., Ciabattoni G., Basili S., Falco A., Marinopiccoli M., Nutini M., Sensi S., Patrono C. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress // *JAMA.* — 2002. — №288(16). — C. 2008-2014, doi: 10.1001/jama.288.16.2008.
87. Kaur R., Kaur M., Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies // *Cardiovasc Diabetol.* — 2018. — №17(1). — 121, doi: 10.1186/s12933-018-0763-3.
88. Ertugrul D.T., Tatal E., Yildiz M., Akin O., Yalçın A.A., Ure O.S., Yilmaz H., Yavuz B., Deveci O.S., Ata N., Küçükazman M. Aspirin resistance is associated with glycemic control, the dose of aspirin, and obesity in type 2 diabetes mellitus // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2010. — №95(6). — C. 2897-2901, doi: 10.1210/jc.2009-2392.
89. Paven E., Dillinger J.G., Bal Dit Sollier C., Vidal-Trecan T., Berge N., Dautry R., Gautier J.F., Drouet L., Riveline J.P., Henry P. Determinants of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Metab.* — 2020. — №46(5). — C. 370-376, doi: 10.1016/j.diabet.2019.11.002.
90. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E., Ingelsson E., Lawlor D.A., Selvin E., Stampfer M., Stehouwer C.D., Lewington S., Pennells L., Thompson A., Sattar N., White I.R., Ray K.K., Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102

- prospective studies // *Lancet*. — 2010. — №375(9733). — С. 2215-2222, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
91. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Клинические рекомендации, Минздрав РФ. — 2019. — № 9.
92. Dillinger J.G., Drissa A., Sideris G., Bal dit Sollier C., Voicu S., Manzo S. Silberman, Logeart D., Drouet L., Henry P. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease // *Am Heart J*. — 2012. — №164(4). — С. 600-606.e1, doi: 10.1016/j.ahj.2012.06.008.
93. Vinik A.I., Erbas T., Park T.S., Nolan R., Pittenger G.L. Platelet dysfunction in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2001. — №24(8). — С. 1476–1485, doi: 10.2337/diacare.24.8.1476.
94. Bucala R., Tracey K.J., Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes // *J Clin Invest*. — 1991. — №87(2). — С. 432–438, doi: 10.1172/JCI115014.
95. Li Y., Woo V., Bose R. Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2+) homeostasis in diabetes mellitus // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. — 2001. — №280(4). — С. 1480–1489, doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.4.h1480.
96. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E., Ramírez C., Sabaté M., Jimenez-Quevedo P., Hernández R., Moreno R., Escaned J., Alfonso F., Bañuelos C., Costa M.A., Bass T.A., Macaya C. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment // *Diabetes*. — 2005. — №54(8). — С. 2430–2435, doi: 10.2337/diabetes.54.8.2430.
97. Simeone P., Boccata A., Liani R., Santilli F. Significance of urinary 11-dehydro-thromboxane B2 in age-related diseases: Focus on atherothrombosis // *Ageing Res Rev*. — 2018. — №48. — С. 51-78, doi: 10.1016/j.arr.2018.09.004.
98. Knebel S.M., Sprague R.S., Stephenson A.H. Prostacyclin receptor expression on platelets of humans with type 2 diabetes is inversely correlated with

- hemoglobin A1c levels // Prostaglandins Other Lipid Mediat. — 2015. — №116-117. — C. 131-135, doi: 10.1016/j.prostaglandins.2014.12.002.
99. Koch K.L., Calles-Escandón J. Diabetic Gastroparesis // Gastroenterol Clin North Am. — 2015. — №44(1). — C. 39-57, doi: 10.1016/j.gtc.2014.11.005.
 100. Davi G., Alessandrini P., Mezzetti A., Minotti G., Bucciarelli T., Costantini F., Cipollone F., Bon G.B., Ciabattini G., Patrono C. In vivo formation of 8-Epi-prostaglandin F2 alpha is increased in hypercholesterolemia // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 1997. — №17(11). — C. 3230-3235, doi: 10.1161/01.atv.17.11.3230.
 101. Reilly M., Delanty N., Lawson J.A., FitzGerald G.A. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers // Circulation. — 1996. — №94(1). — C. 19-25, doi: 10.1161/01.cir.94.1.19.
 102. Chung I., Lip G.Y. Platelets and heart failure // Eur Heart J. — 2006. — №27(22). — C. 2623-2631, doi: 10.1093/eurheartj/ehl305.
 103. Barbieri S.S., Zacchi E., Amadio P., Gianellini S., Mussoni L., Weksler B.B., Tremoli E. Cytokines present in smokers' serum interact with smoke components to enhance endothelial dysfunction // Cardiovasc Res. — 2011. — №90(3). — C. 475-483, doi: 10.1093/cvr/cvr032.
 104. Barbieri S.S., Weksler B.B. Tobacco smoke cooperates with interleukin-1beta to alter beta-catenin trafficking in vascular endothelium resulting in increased permeability and induction of cyclooxygenase-2 expression in vitro and in vivo // FASEB J. — 2007. — №21(8). — C. 1831-1843, doi: 10.1096/fj.06-7557com.
 105. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. — 2020. — №395(10225). — C. 709-733, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
 106. Landray M.J., Wheeler D.C., Lip G.Y., Newman D.J., Blann A.D., McGlynn F.J., Ball S., Townend J.N., Baigent C. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal

- impairment in Birmingham (CRIB) study // *Am J Kidney Dis.* — 2004. — №43(2). — C. 244-253, doi: 10.1053/j.ajkd.2003.10.037.
107. Blann A.D., Kuzniatsova N., Velu S., Lip G.Y.H. Renal function and aspirin resistance in patients with coronary artery disease // *Thromb Res.* — 2012. — №130(3). — C. e103–e106, doi: 10.1016/j.thromres.2012.06.026.
 108. Cho A., Choi M.J., Lee Y.K., Hoon H.C., Koo J.R., Yoon J.W., Noh J.W. Effects of aspirin resistance and mean platelet volume on vascular access failure in hemodialysis patients // *Korean J Intern Med.* — 2019. — №34(6). — C. 1304-1312, doi: 10.3904/kjim.2018.111.
 109. Sterpetti A.V., Cucina A., Santoro L., Cardillo B., Cavallaro A. Modulation of arterial smooth muscle cell growth by haemodynamic forces // *Eur J Vasc Surg.* — 1992. — №6(1). — C. 16-20, doi: 10.1016/s0950-821x(05)80088-x.
 110. Stracke S., Konner K., Köstlin I., Friedl R., Jehle P.M., Hombach V., Keller F., Waltenberger J. Increased expression of TGF-beta1 and IGF-I in inflammatory stenotic lesions of hemodialysis fistulas // *Kidney Int.* — 2002. — №61(3). — C. 1011-1019, doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00191.x.
 111. Kilickesmez K.O., Kocas C., Abaci O., Okcun B., Gorgun B., Gurmen T. Follow-up of aspirin-resistant patients with end-stage kidney disease // *Int Urol Nephrol.* — 2013. — №45(4). — C. 1097-1102, doi: 10.1007/s11255-012-0217-x.
 112. Sansanayudh N., Muntham D., Yamwong S., Sritara P., Akrawichien T., Thakkestian A. The association between mean platelet volume and cardiovascular risk factors // *Eur J Intern Med.* — 2016. — №30. — C. 37-42, doi: 10.1016/j.ejim.2015.11.028.
 113. Varol E., Ozaydin M. Mean platelet volume measurement in chronic renal failure: confounding factors must have been taken into account // *Ren Fail.* — 2014; — №36(3). — C. 488, doi: 10.3109/0886022X.2013.868317.
 114. Henning B.F., Zidek W., Linder B., Tepel M. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients // *Kidney Blood Press Res.* — 2002; — №25(2). — C. 103-108, doi: 10.1159/000063516.

115. Varga A., Sandor B., Nagy K.K., Viola M., Toth A., Gombos K., Toth K., Szakaly P. Acetylsalicylic acid resistance after renal transplantation // *In Vivo*. — 2015. — №29(1). — C. 141-144.
116. Al-Azzam S.I., Alzoubi K.H., Khabour O., Alowidi A., Tawalbeh D. The prevalence and factors associated with aspirin resistance in patients premedicated with aspirin // *Acta Cardiol*. — 2012. — №67(4). — C. 445-448, doi: 10.1080/ac.67.4.2170686.
117. Basili S., Pacini G., Guagnano M.T., Manigrasso M.R., Santilli F., Pettinella C., Ciabattini G., Patrono C., Davì G. Insulin resistance as a determinant of platelet activation in obese women // *J Am Coll Cardiol*. — 2006. — №48(12). — C. 2531-2538, doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.040.
118. Ferretti G., Rabini R.A., Bacchetti T., Vignini A., Salvolini E., Ravaglia F., Curatola G., Mazzanti L. Glycated low-density lipoproteins modify platelet properties: a compositional and functional study // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2002. — №87. — C. 2180-2184, doi: 10.1210/jcem.87.5.8466.
119. Wiśniewski A., Filipowska K., Sikora J., Kozera G. Aspirin Resistance Affects Medium-Term Recurrent Vascular Events after Cerebrovascular Incidents: A Three-Year Follow-up Study // *Brain Sci*. — 2020. — №10(3). C. 179, doi: 10.3390/brainsci10030179.
120. Szczeklik W., Stodółkiewicz E., Rzeszutko M., Tomala M., Chrustowicz A., Żmudka K., Sanak M. Urinary 11-Dehydro-Thromboxane B2 as a Predictor of Acute Myocardial Infarction Outcomes: Results of Leukotrienes and Thromboxane In Myocardial Infarction (LTIMI) Study // *J Am Heart Assoc*. — 2016. — №5(8):e003702, doi: 10.1161/JAHA.116.003702.
121. Dołęgowska B., Błogowski W., Kedzierska K., Safranow K., Jakubowska K., Olszewska M., Rać M., Chlubek D., Ciechanowski K. Platelets arachidonic acid metabolism in patients with essential hypertension // *Platelets*. — 2009. — №20(4). — C. 242-249, doi: 10.1080/09537100902849836.
122. Santilli F., Zaccardi F., Liani R., Petrucci G., Simeone P., Pitocco D., Tripaldi R., Rizzi A., Formoso G., Pontecorvi A., Angelucci E., Pagliaccia F., Golato M.,

- De Leva F., Vitacolonna E., Rocca B., Consoli A., Patrono C. In vivo thromboxane-dependent platelet activation is persistently enhanced in subjects with impaired glucose tolerance // *Diabetes Metab Res Rev.* — 2020. — №36(2):e3232, doi: 10.1002/dmrr.3232.
123. Kakouros N., Nazarian S.M., Stadler P.B., Kickler T.S., Rade J.J. Risk Factors for Nonplatelet Thromboxane Generation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery // *J Am Heart Assoc.* — 2016. — №5(3):e002615, doi:10.1161/JAHA.115.002615
124. Guthikonda S., Alviar C.L., Vaduganathan M., Arikkan M., Tellez A., DeLao T., Granada J.F., Dong J.F., Kleiman N.S., Lev E.I. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease // *J Am Coll Cardiol.* — 2008. — №52(9). — C. 743-749, doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.031.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1



Приложение 2



eLIBRARY ID: 42805231

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ: ФАКТОРЫ РИСКА, МЕХАНИЗМЫ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

ЛУКЬЯНЕЦ К.Ю.¹, ПЧЕЛИН И.Ю.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

Тип: статья в журнале - обзорная статья Язык: русский

Том: 6 Номер: 2 Год: 2020 Страницы: 16-34 Поступила в редакцию: 12.02.2020

ЖУРНАЛ:

JUVENIS SCIENTIA

Учредители: Издательский дом "Сциентиа" (Санкт-Петербург)

ISSN: 2414-3782 eISSN: 2414-3790

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА, АСПИРИН, РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АСПИРИНУ, ТРОМБОЦИТЫ, АНТИАГРЕГАНТЫ, 11-ДЕГИДРОТРОМБОКСАН В2, ACETYLSALICYLIC ACID, ASPIRIN, ASPIRIN RESISTANCE, PLATELETS, ANTIPLATELET THERAPY, 11-DEHYDROTHROMBOXANE B2

АННОТАЦИЯ:

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) является самым распространённым препаратом, используемым для вторичной профилактики атеротромботических событий при сердечно-сосудистых заболеваниях. Соответственно, проблеме эффективности терапии аспирином следует считать одной из центральных в кардиологии. Остаётся актуальным вопрос персонализации антиагрегантной терапии, поскольку убедительные данные в пользу применения аспирина с целью первичной профилактики в общей популяции отсутствуют. В настоящем обзоре проанализированы данные последних лет о проблеме резистентности к аспирину. Обсуждаются потенциальные механизмы невосприимчивости к аспирину, возможное влияние генетических факторов на клиническую эффективность антиагрегантной терапии, вопросы стандартизации методов и критериев диагностики резистентности к аспирину, а также возможности её преодоления. Проанализированы данные о клиническом и прогностическом значении 11-дегидротромбоксана В2 как одного из наиболее перспективных маркеров тромбоксан-зависимой активации тромбоцитов.

БИБЛИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ:

- | | |
|---|---------------------------------------|
| ❓ Входит в РИНЦ®: да | ❓ Цитирований в РИНЦ®: 0 |
| ❓ Входит в ядро РИНЦ®: нет | ❓ Цитирований из ядра РИНЦ®: 0 |
| ❓ Входит в Scopus®: | ❓ Цитирований в Scopus®: |
| ❓ Входит в Web of Science®: | ❓ Цитирований в Web of Science®: |
| ❓ Норм. цитируемость по журналу: | ❓ Импакт-фактор журнала в РИНЦ: 0,296 |
| ❓ Норм. цитируемость по направлению: | ❓ Дециль в рейтинге по направлению: |
| ❓ Тематическое направление: Clinical medicine | |
| ❓ Рубрика ГРНТИ: Медицина и здравоохранение | |

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ



**XXIV Международная медико-биологическая
конференция молодых исследователей
«Фундаментальная наука и клиническая
медицина – человек и его здоровье»**

МАТЕРИАЛЫ НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

24 апреля 2021 года

Санкт-Петербургский государственный университет

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

2021

УДК 616(082)
ББК 53.0я43
Ф94

Ф94 XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье»: Материалы научной конференции. — СПб. : Сциентиа, 2021. — 971 с.

ISBN 978-5-6045762-2-9

*Проведение конференции поддержано
внутренним грантом СПбГУ NM_2021 от 22.07.2020.*

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2021
© Оформление ООО Издательский дом «Сциентиа», 2021

**ОЦЕНКА ЭКСКРЕЦИИ С МОЧОЙ
11-ДЕГИДРОТРОМБОКСАНА В2 У ПАЦИЕНТОВ
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА,
ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ АСПИРИНОМ**

Лукьянец К.Ю., студ.

Санкт-Петербургский государственный университет,

Санкт-Петербург, Россия

Научный руководитель: Пчелин И.Ю., к.м.н., доц.

Введение. Ацетилсалициловая кислота (АСК) — самый широко используемый препарат для вторичной профилактики атеротромботических событий у пациентов с ИБС, однако у части пациентов, получающих терапию АСК, данные события всё же развиваются. Одним из перспективных методов выявления резистентности к АСК является оценка уровня стабильных метаболитов тромбосана А2.

Цель работы. Настоящее исследование было проведено с целью изучить взаимосвязь концентрации 11-дегидротромбосана В2 (11-dhTxV2) в моче с клинико-лабораторными показателями у пациентов с ИБС, получающих терапию АСК.

Материалы и методы. Обследованы 80 пациентов со стабильной ИБС, получающих АСК. Помимо стандартных показателей, оценивался уровень 11-dhTxV2 в образцах мочи методом ИФА. Статистический анализ проводился с использованием критериев хи-квадрат и Манна-Уитни, коэффициента корреляции Спирмена (rs).

Результаты. Концентрация 11-dhTxV2 в моче не имела значимой взаимосвязи с возрастом, индексом массы тела, функциональным состоянием печени и почек, показателями свертывания крови, липидного и углеводного обмена. Выявлена отрицательная корреляция концентрации 11-dhTxV2 с количеством тромбоцитов (PLT) (rs=-0,22, p=0,049), тромбокритом (PCT) (rs=-0,238, p=0,035) и СОЭ (rs=-0,271, p=0,016). Наличие сахарного диабета 2 типа у пациентов с ИБС на терапии АСК было ассоциировано с более низким уровнем 11-dhTxV2 в моче (550,2±70,0 vs. 714,7±57,1, p=0,039), несмотря на более высокий уровень PLT (269,0±14,3 vs. 227,9±8,0, p=0,008) и PCT (0,242±0,011 vs. 0,208±0,007, p=0,004). У пациен-

тов из квартиля с наиболее высокими концентрациями 11-dhTxV2 в моче наблюдалась статистически значимая связь между уровнем 11-dhTxV2 и средним объёмом тромбоцитов (MPV) ($r_s=0,507$, $p=0,019$).

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что концентрация 11-dhTxV2 в моче у пациентов с ИБС на терапии АСК не имеет значимых связей с основными показателями обмена веществ. Причины более низкой экскреции с мочой 11-dhTxV2 при сахарном диабете требуют уточнения. У пациентов с высоким уровнем экскреции 11-dhTxV2 данный показатель коррелирует с MPV, который в настоящее время считается одним из маркеров кардиоваскулярного риска.

Автор выражает благодарность научному руководителю доц. Пчелину И.Ю.